



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**AISLAMIENTO DE LOS FLAVONOIDES MAYORITARIOS DE LA *CUSCUTA*  
*TINCTORIA MARTIUS***

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**PRESENTA**

**JAFET ABDIEL BARRETO DE LA GARZA**



**MÉXICO, D.F. JUNIO, 2016**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **JURADO ASIGNADO**

**PRESIDENTE:** M. en C. José Manuel Méndez Stivalet.

**VOCAL:** Q. Georgina Artemisa Duarte Lisci.

**SECRETARIO:** Dr. José Fausto Rivero Cruz.

**1er. SUPLENTE:** Dra. Mabel Clara Fragoso Serrano.

**2° SUPLENTE:** Profesor: Abraham Madariaga Mazón.

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:** LABORATORIO 111, CONJUNTO E,  
DEPARTAMENTO DE FARMACIA, FACULTAD DE QUÍMICA, UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE MÉXICO.

**ASESOR DEL TEMA:**

**JOSÉ FAUSTO RIVERO CRUZ**

**SUSTENTANTE :**

**JAFET ABDIEL BARRETO DE LA GARZA**

## ÍNDICE GENERAL

<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b>	I
<b>ÍNDICE DE CUADROS</b>	VI
<b>INTRODUCCIÓN</b>	1
<b>ANTECEDENTES</b>	5
Ciclo de vida de la Cuscuta	5
<i>Cuscuta campestris</i> Yuncker	7
<i>Cuscuta epithymum</i>	10
<i>Cuscuta europaea</i>	11
<i>Cuscuta japonica</i> Choisy	14
<i>Cuscuta kotschyana</i> Boiss.	15
<i>Cuscuta planiflora</i> Ten.	16
<i>Cuscuta pedicellata</i>	16
<i>Cuscuta racemosa</i> Mart. y Humb	19
<i>Cuscuta reflexa</i> Roxb.	21
<i>Cuscuta chinensis</i> Lam.	27
<i>Cuscuta tinctoria</i> Mart.	37
Flavonoides de otras especies de Cuscuta	38
<b>JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS</b>	47
Justificación	47
Objetivo general	48

Objetivos particulares	48
<b>PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL</b>	49
Recolección de la <i>Cuscuta tinctoria</i> Martius	49
Procedimientos generales de análisis	49
Análisis cromatográficos	49
Determinación de las constantes espectrométricas y espectroscópicas	49
Estudio químico	50
Preparación de los extractos hidroalcohólicos	50
Fraccionamiento primario del extracto total	50
Fraccionamiento secundario del extracto	50
Diagrama del procedimiento	52
<b>RESULTADOS Y ANÁLISIS</b>	53
<b>CONCLUSIONES</b>	59
<b>PERSPECTIVAS</b>	60
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	61

**LISTA DE ABREVIATURAS**

<b><math>\alpha</math>-MSH</b>	Hormona $\alpha$ -estimulante-melanocítica.
<b><math>\gamma</math>-GT</b>	Gamma glutamil transpeptidasa.
<b><math>\mu</math>g</b>	Microgramo.
<b><math>\mu</math>L</b>	Microlitro.
<b>AcOEt</b>	Acetato de etilo.
<b>AlCl<sub>3</sub></b>	Tricloruro de aluminio.
<b>ALP</b>	Fosfatasa alcalina.
<b>ALT</b>	Alanina aminotransferasa.
<b>AST</b>	Aspartato aminotransferasa.
<b>ACE</b>	Enzima convertidora de angiotensina.
<b>AP-1</b>	Factor de transcripción de proteína activadora 1.
<b>BCL-2</b>	Células B de linfoma 2.
<b>BMP-2</b>	Proteína morfogenética del hueso.
<b>BV-2</b>	Línea celular de microglía.
<b>C3b<sub>gp</sub></b>	Glicoproteína de unión a C3.
<b>Ca<sup>2+</sup></b>	Ión calcio.
<b>cAMP</b>	Adenosín monofosfato cíclico.
<b>CC</b>	Cromatografía en columna.
<b>CCF</b>	Cromatografía en capa fina.
<b>CCl<sub>4</sub></b>	Tetracloruro de carbono.

<b>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub></b>	Diclorometano.
<b>CH<sub>3</sub>OH</b>	Metanol.
<b>CU</b>	Ciudad Universitaria.
<b>cGMP</b>	Guanosín monofosfato cíclico.
<b>COX-2</b>	Ciclooxigenasa 2.
<b>CREB</b>	Proteína de elemento de unión.
<b>DL<sub>50</sub></b>	Dosis letal al 50%.
<b>DPPH</b>	2, 2-difenil-1-picrilhidrazil.
<b>DMSO-<i>d</i><sub>6</sub></b>	Dimetilsulfóxido deuterado.
<b>EC<sub>50</sub></b>	Concentración efectiva al 50%.
<b>ED<sub>50</sub></b>	Dosis efectiva al 50%.
<b>ER<math>\alpha</math>/<math>\beta</math></b>	Receptores de estrógeno alfa y beta.
<b>ERE</b>	Elementos de respuesta a estrógenos.
<b>F</b>	Fracción.
<b>FABP4</b>	Proteína 4 de unión a ácidos grasos.
<b>FDA</b>	United States Food and Drug Administration.
<b>FeCl<sub>3</sub></b>	Tricloruro de hierro.
<b>FeSO<sub>4</sub></b>	Sulfato ferroso.
<b>g</b>	Gramos.
<b>GFP</b>	Proteína fluorescente verde.
<b>GM-CSF</b>	Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos.

<b>GSH</b>	Glutación.
<b>h</b>	Horas.
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	Peróxido de hidrógeno.
<b>Hela</b>	Células cancerígenas cervicales humanas.
<b>HT-29</b>	Línea celular de adenocarcinoma colorectal humano.
<b>IC<sub>50</sub></b>	Concentración inhibitoria al 50%.
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	Interleuquina uno beta.
<b>IL-6</b>	Interleuquina seis.
<b>IL-10</b>	Interleuquina diez.
<b>IL-12</b>	Interleuquina doce.
<b>iNOS</b>	Óxido nítrico sintetasa inducible.
<b>J</b>	Constante de acoplamiento.
<b>KDa</b>	KiloDalton.
<b>Kg</b>	Kilogramo.
<b>L</b>	Litro.
<b>LC<sub>50</sub></b>	Concentración letal al 50%.
<b>LP</b>	Lipasa pancreática.
<b>LPS</b>	Lipopolisacárido.
<b>MAPK</b>	Activación mitogénica de proteínquinasas.
<b>MCF-7</b>	Línea celular de adenocarcinoma de pecho humano.
<b>MDA</b>	Malondialdéhido.

<b>MDA-MB-231</b>	Línea celular de adenocarcinoma de pecho humano.
<b>MDA-MB-468</b>	Línea celular de adenocarcinoma de pecho humano.
<b>mg</b>	Miligramo.
<b>MG-63</b>	Línea celular de hueso humano.
<b>MIA</b>	Cantidad mínima inhibitoria.
<b>MIC</b>	Concentración mínima inhibitoria.
<b>MITF</b>	Regulador transcripcional de microftalmia.
<b>mL</b>	Mililitro.
<b>mm</b>	Milímetro.
<b>mRNA</b>	RNA mensajero.
<b>NADH</b>	Nicotinamida adenina dinucleótido.
<b>NK</b>	Células natural killer.
<b>NK-kB</b>	Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras Kappa de las células B activadas.
<b>NO</b>	Óxido nítrico.
<b>PC-12</b>	Línea celular de glándula adrenal de rata.
<b>PGE2</b>	Prostaglandina 2.
<b>PHA</b>	Fitohemaglutinina.
<b>PPAR<math>\gamma</math></b>	Receptor gamma activado por proliferadores de peroxisomas.
<b>ppm</b>	Partes por millón.
<b>pf</b>	Punto de fusión.
<b>PWM</b>	Lectina de <i>Phytollaca americana</i> .

<b>RMN</b>	Resonancia magnética nuclear.
<b>RNA</b>	Ácido ribonucleico.
<b>SOD</b>	Superóxido dismutasa.
<b>SULTs</b>	Sulfotransferasas.
<b>TA 98</b>	Mutación por marco de lectura.
<b>TA 100</b>	Mutación por sustitución de base.
<b>T. Bili</b>	Bilirrubina total.
<b>TCM</b>	Medicina tradicional China.
<b>TH1</b>	Linfocitos T helper tipo 1.
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Factor de necrosis tumoral alfa.
<b>TRP</b>	Proteína relacionada a la tirosinasa.
<b>UGTs</b>	Uridin difosfato glucuronosiltransferasa.
<b>UV-Vis</b>	Ultravioleta-Visible.
<b>VLC</b>	Columna cromatográfica al vacío.

**ÍNDICE DE CUADROS**

<b>Cuadro 1</b>	Flavonoides aislados de la <i>Cuscuta campestris</i> Yuncker.
<b>Cuadro 2</b>	Estudio fitoquímico de la <i>Cuscuta epithymum</i> .
<b>Cuadro 3</b>	Flavonoides aislados de la <i>Cuscuta europaea</i> .
<b>Cuadro 4</b>	Flavonoides aislados de la <i>Cuscuta japonica</i> Choisy.
<b>Cuadro 5</b>	Flavonoides de la <i>Cuscuta kotschyana</i> Boiss.
<b>Cuadro 6</b>	Flavonoides aislados de la <i>Cuscuta pedicellata</i> .
<b>Cuadro 7</b>	Flavonoides de la <i>Cuscuta racemosa</i> Mart. y Humb.
<b>Cuadro 8</b>	Flavonoides aislados de la <i>Cuscuta reflexa</i> Roxb.
<b>Cuadro 9</b>	Flavonoides aislados de la <i>Cuscuta chinensis</i> Lam.
<b>Cuadro 10</b>	Flavonoides aislados de otras especies cuscuta.
<b>Cuadro 11</b>	Fracciones obtenidas del fraccionamiento secundario de la fase de acetato de etilo.

## INTRODUCCIÓN

**El resurgimiento de los productos naturales y la incertidumbre de la efectividad de la química combinatoria como recursos para la obtención de nuevas drogas.**

Históricamente las plantas, animales y microorganismos han sido una fuente invaluable para la obtención de compuestos que sirvan como principio activo o como templado para la creación de nuevas moléculas con efecto terapéutico. Sin mencionar que a lo largo del tiempo los productos naturales han mostrado su superioridad ante las moléculas sintéticas de acuerdo a su diversidad estructural y gran variedad de actividades biológicas.

Al día de hoy los productos naturales son el recurso más utilizado para la obtención de los principios activos de los medicamentos, más del 80% de los fármacos son productos naturales o derivados de estos (Harvey, 2008). Un análisis detallado de los nuevos medicamentos aprobados por la FDA entre 1981 y 2010 revela que el 34% de las moléculas son de productos naturales o derivados, incluyendo estatinas, anticancerígenos de unión a tubulina e inmunosupresores (Harvey et al., 2015). Por ejemplo, en el área del cáncer, desde 1940 a finales de 2014 de las 175 moléculas aprobadas, el 75% son distintas a las sintetizadas por el hombre, y 49% son o se derivan directamente de productos naturales (Newman y Cragg, 2015).

Sin embargo, desde 1981 a la fecha, la química combinatoria se ha presentado como una de las herramientas más usadas para el descubrimiento de drogas. Aunque, al parecer, no ha dado buenos resultados ya que en el mercado únicamente se encuentra un compuesto de nueva identidad descubierto por este método, y un posible segundo compuesto revelado de la misma manera. El primer compuesto es el Sorafenib (Nexavar), de Bayern, aprobado por la FDA en 2005 para el tratamiento de carcinoma renal, el segundo compuesto es el Ataluren (Translana) aprobado en 2014 por Estados Unidos y Alemania, para el tratamiento de pacientes con desordenes genéticos debido a mutaciones “sin sentido”. Datos

los hechos es notorio que la química combinatoria no ha mostrado un poder real para el descubrimiento de nuevas moléculas que sirvan de modelo como drogas. En realidad, su verdadera utilidad pudiera encontrarse como medio de optimización estructural, una vez que el esqueleto activo ha sido identificado puede modificarse creando librerías de moléculas y observar si alguna de ellas tiene alguna mejora en sus funciones terapéuticas (Newman y Cragg, 2015).

A pesar del gran declive en la investigación de nuevas moléculas en los productos naturales por las grandes compañías farmacéuticas en las últimas tres décadas, es innegable que la naturaleza provee una cantidad incomparable de moléculas que siguen jugando un papel prominente en la medicina. Aproximadamente dos tercios de las terapias antibacteriales son derivadas de productos naturales. El hecho de que los productos naturales sigan aportando moléculas novedosas en el ramo es atribuido, en mayor parte, a que las propiedades únicas de los organismos han ido evolucionando a través del tiempo lo que los ha provisto de ventajas selectivas. Algunos de esos privilegios son la permeabilidad celular intrínseca, además de la diversidad y objetividad de sus compuestos; estas características son algunas de las propiedades que no están presentes en los compuestos sintéticos (Farha y Brown, 2015).

Otra ventaja que tienen los productos naturales sobre los sintéticos es que son metabolitos naturales; se ha sugerido que los compuestos que han tenido un desarrollo farmacéutico exitoso son compuestos que tienen la propiedad de ser parecidos a los metabolitos. Lo cual también significa que ciertos compuestos no son únicamente biológicamente activos sino que sirven como sustrato para que uno o más sistemas de transporte puedan liberar compuestos a su sitio de acción intracelular (Harvey et al., 2015).

Aún más, se ha reconocido que la diversidad, dentro de la relevancia biológica del “espacio químico”, es más importante que el tamaño de una librería molecular. Los productos naturales exhiben un amplio rango de farmacóforos y alto grado de estereoquímica, estas propiedades contribuyen a la habilidad de las colecciones de productos naturales a dar éxitos en la búsqueda de nuevas drogas,

incluso contra los objetivos más complicados como la interacción proteína-proteína (Harvey et al., 2015).

Por otro lado encontramos que la sociedad exige algunos requerimientos en la elaboración de medicamentos como lo son su efectividad y seguridad. Esto es una razón más por la que se han solicitado nuevamente a los productos naturales como un recurso potencial para la obtención de agentes terapéuticos para el tratamiento y manejo de enfermedades crónicas o devastadoras (Sharma y Gupta, 2015).

El diccionario de productos naturales tiene aproximadamente 200,000 metabolitos secundarios de plantas registrados al día de hoy, incluyendo 170,000 estructuras únicas. Aproximadamente el 15% de las drogas inventadas en la base de datos [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) están relacionadas con plantas, y el 60% de estas están ubicadas únicamente en 10 familias taxonómicas (Harvey et al., 2015). No obstante, algunas publicaciones han demostrado que solo una pequeña parte de la biodiversidad de las plantas ha sido exhaustivamente evaluada en la bioactividad de sus compuestos y muy poca biodiversidad microbiana se ha puesto a disposición para los mismos estudios (Harvey, 2008). Al parecer es un buen momento para que las plantas que han sido utilizadas tradicionalmente por las distintas culturas deban ser exploradas a fondo ya que pueden contar con un papel farmacológico importante (Harvey et al., 2015).

Para la ejemplificación de que los productos naturales nos siguen aportando compuestos novedosos para la fabricación de fármacos es la obtención del premio Nobel de medicina del año pasado que fue otorgado a William C. Campbell, Satoshi Omura y Youyou Tu por el descubrimiento de las avermectinas y artemisininas, respectivamente. El primero es un producto natural de origen microbiano de la cepa *Streptomyces avermitilis*, el segundo es un metabolito de la planta *Artemisia annua* L., sin mencionar que el genoma del productor de avermectinas, reveló, entre otras cosas, su potencial para sintetizar al menos 36 productos naturales a parte de las avermectinas. Seguramente los ganadores del premio Nobel serán fuente de inspiración para muchos investigadores más para

continuar con la investigación de los compuestos de los productos naturales (Shen, 2015).

No se debe olvidar que los compuestos aislados de productos naturales, también tienen sus limitaciones para que sean exitosos como medicamentos, como son: El poco rendimiento del compuesto bioactivo, el requerimiento de fondos para la investigación, las dificultades para su comercialización como pruebas clínicas y de toxicidad. El tiempo aproximado para el descubrimiento de una nueva droga es de 12 a 15 años desde su recolección hasta la obtención de su licencia (Sharma y Gupta, 2015).

Se espera que con los avances en genómica microbiana, metagenómica, síntesis biológica, entendimiento fundamental de la biosíntesis de productos naturales, bioinformática y tecnología analítica, disminuyan las dificultades en la investigación de los productos naturales. De lo que no queda ninguna duda es que nos encontramos en el inicio de una nueva época dorada del descubrimiento de drogas en los productos naturales (Shen, 2015).

Por la evidencia mostrada anteriormente puedo decir que los productos naturales fueron, son, y serán por lo menos por otros años más una fuente muy interesante de la cual se pueden obtener una innumerable cantidad de compuestos que pueden ayudar al área farmacéutica a la elaboración de medicamentos, aunado a esto el progreso de la tecnología que avanza día a día, facilitará el acceso a la información aún desconocida permitiendo el paso al descubrimiento de nuevos y mejores compuestos.

## ANTECEDENTES

### Ciclo de vida de la cuscuta

Como otros angiospermas, el ciclo de vida de la cuscuta comienza con la germinación de la semilla. La germinación de las simientes depende de las reservas de las semillas; estas deben encontrar un hospedero apropiado dentro de los primeros días ya que son incapaces de sobrevivir por si mismas largo tiempo. Para encontrar y atrapar hospederos potenciales, la cuscuta se apoya de algunos compuestos volátiles como quimioatrayentes que guían a las simientes para su crecimiento, incrementando la posibilidad de una infección exitosa. Un análisis detallado identificó como quimioatrayentes a los terpenoides  $\alpha$ -pineno,  $\beta$ -mirceno,  $\beta$ -felandreno. La cuscuta es incapaz de distinguir las estructuras de la planta, no distingue el tallo de las ramas, asimismo no distingue las estructuras de su hospedero de otras como el metal o el plástico. En general, la detección de quimioatrayentes y de la luz adecuada requiere de sistemas muy sensitivos de la cuscuta, pero a la fecha no han sido identificados (Kaiser et al., 2015).

El primer contacto físico inicia con la fase de adherencia, en la cual las células parenquimales y epidermales del parásito comienzan a diferenciarse en un meristema secundario lo que comienza el desarrollo prehaustórico, también conocido como disco adhesivo. Algunos signos como la presión mecánica, potencial osmótico, y algunas fitohormonas como citoquinas y auxinas son necesarios para la iniciación y control de la formación prehaustórica. Las células prehaustóricas comienzan a secretar sustancias adhesivas como pectinas y otros polisacáridos. Durante esta fase de adherencia, las células del hospedero en proximidad a la haustoria responden con un incremento en el calcio citosólico, esto es detectable gracias a la expresión de aequorinas en el hospedador, este incremento se produce en las últimas 48 h antes del contacto inicial. Las señales de calcio citosólico son indicadores de que muchas vías de señalización de traducción se están llevando a cabo como el contacto, señales osmóticas, liberación de fitohormonas, desencadenamiento de defensas. Sin embargo aún no es claro el rol clave de los picos de calcio en el proceso de parasitación. Dentro de

la primera hora de contacto, la cuscuta induce a que el hospedador produzca sus propias sustancias pegajosas como las glicoproteínas de arabinogalactano, estas se localizan en la pared celular del hospedador para mejorar la adhesión con las pectinas producidas por la cuscuta. Como sea, las señales iniciales del parásito que desencadena la respuesta celular en el hospedero para mediar la adhesión y la consecuente susceptibilidad aún son desconocidas (Kaiser et al., 2015).

Posteriormente sigue la fase de penetración donde se desarrolla la haustoria parasítica que penetra el tallo del hospedero. Esta ruptura es efectuada por presión mecánica y es soportada por la degradación bioquímica de las células del hospedero, causada por enzimas hidrolíticas como las metilesterasas, o complejos de enzimas líticas consistentes de pectinas y celulasas, también conocidas como “loosening particles”. Las células de la punta de la haustoria forman la “hifa buscadora” que trata de encontrar el floema o el xilema de la planta, después del contacto con la célula tamiz, la hifa buscadora crece alrededor de esta como los dedos de una mano, y la superficie de contacto de la célula parasítica con la célula tamiz crece 20 veces más. Estas células parasíticas han descrito un carácter ambivalente, funcionando como elementos tamiz y células de transferencia (Kaiser et al., 2015).

Interesantemente, durante este proceso, los constituyentes de la pared celular quimérica del hospedero y del parásito se ha formado, y una plasmodesmata interespecífica a construido un sincitio citoplasmático entre el hospedero y la cuscuta. Para formar la conexión con el xilema, el parásito y las células parénquimales del xilema del hospedero comienzan un desarrollo sincronizado, fusionándose para construir un tubo de xilema del hospedero al parásito. Creando las conexiones funcionales del xilema y del floema, el parásito es suministrado con agua, nutrientes y carbohidratos (Kaiser et al., 2015).

La haustoria (del latín “haurire”=para beber), es la característica que define a los parásitos, representando la interfase donde los nutrientes son intercambiados entre parásito y hospedador. Esta interfase permite el intercambio de macromoléculas, por ejemplo, se ha demostrado que GFP-floema-móvil, una

proteína de 25KDa puede ser transferida exitosamente del hospedero a la cuscuta, también se ha descrito la transferencia de virus y de RNA, sino fuera suficiente se ha demostrado que la transferencia de transcritos puede ser bidireccional. Esto confirma que la haustoria es una puerta abierta entre el hospedador y el parásito que no muestra restricciones (Kaiser et al., 2015).

### ***Cuscuta campestris* Yuncker**

Algunos estudios realizados sobre la *Cuscuta campestris* recogida de distintos hospedadores muestra que tiene efecto analgésico, antipirético, antiinflamatorio y anticancerígeno, algunas evaluaciones reportan que ciertos de los metabolitos transferidos del hospedado al parásito son los responsables de sus propiedades médicas (Behbabani, 2014). También ha reportado que tiene actividad citostática (Agha et al., 1996).

Se realizó un estudio de la *Cuscuta campestris* obtenida de tres hospedadores *Ocimum Basilicum*, *Alhagi Maurorum* y *Calendula Officinalis* para evaluar la citotoxicidad in vitro de la planta. Se detectaron principalmente los siguientes compuestos: eugenol, epóxido de eugenol, lupeol, epóxido de lupeol, luteína y epóxido de luteína. En la cual todos los compuestos mostraron actividad citotóxica de forma dosis dependiente primordialmente los epóxidos. En este mismo estudio se observó que los valores de expresión de mRNA p53 (Proteína pro-apoptosis) y mRNA bcl-2 (Proteínas inhibidoras de apoptosis) disminuyeron y que la expresión de bax (Proteína pro-apoptosis) aumentó, al igual que el efecto de los compuestos los niveles de expresión de las proteínas fueron dependientes del tiempo, todo esto sucedió en células cancerígenas tratadas con el extracto de *Cuscuta campestris* comparado con el control de células sin tratar (Behbabani, 2014).

Otro estudio farmacológico de la *Cuscuta campestris* demostró que a una dosis de 100 mg/Kg administrado por vía oral tuvo efectos antinociceptivos producidos por p-benzoquinona, a esa misma concentración tuvo un efecto hipotérmico en lugar de antipirético, mostró una reducción en la inflamación en el

edema de pata del ratón, inhibió la actividad motora de los ratones al realizarles una prueba en rotarod resultando con un mayor número de animales caídos dentro de los primeros cinco minutos de prueba, finalmente mostró actividad tranquilizante al haber un incremento significativo en el porcentaje en falla en evitar el choque eléctrico por ratas entrenadas. Un escaneo fitoquímico de la planta reveló la presencia de cumarinas y flavonoides (Agha et al., 1996).

Mediante el uso del macrófago RAW264.7 se analizó la capacidad antiinflamatoria de la *Cuscuta campestris*, mostrando una disminución de la producción de óxido nítrico (NO) al ser estimulados con LPS cuando las células estaban tratadas con el extracto. En la misma prueba se descubrió que al tratar las semillas de la *Cuscuta campestris* con calor aumentaba significativamente la cantidad de quercetina en la muestra y que al mismo tiempo aumentaba su poder antiinflamatorio. También se midió su poder antiproliferativo contra MCF-7 y MDA-MB-231 consiguiendo un valor de IC<sub>50</sub> de las semillas procesadas de 0.15 µg/µL (Lee et al., 2011).

En otra evaluación se probó la capacidad del extracto para promover la proliferación linfocítica, obteniéndose dos compuestos principales en las fracciones más activas, estos fueron el epóxido de lupeol y luteína, el extracto metanólico indujo la proliferación celular de manera dosis dependiente con concentraciones mayores a 1000 µg/mL, el efecto proliferativo del epóxido de lupeol fue significativamente mayor al de la luteína (Etedali et al., 2014).

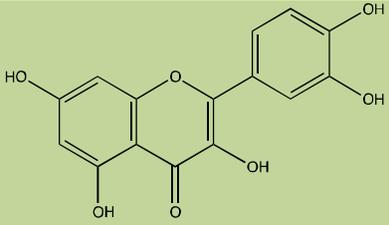
Otra estimación realizada sobre la *Cuscuta campestris* fue sobre su actividad antiviral (Anti-VIH-1), aquí se detectaron nuevamente al eugenol y su epóxido. El eugenol indujo significativamente la proliferación de células linfocíticas de forma dosis dependiente a partir de una concentración de 500 µg/mL. A la misma concentración presentó la inhibición de la replicación viral en más de un 90% teniendo una dosis efectiva para reducir el título viral en 50% (EC<sub>50</sub>) del eugenol y epóxido de eugenol en 350 y 80 µg/mL (Behbabani et al., 2013).

Algunos flavonoides aislados de la *Cuscuta campestris* Yuncker se muestran en la Cuadro uno.

**Cuadro 1.** Flavonoides aislados de la *Cuscuta campestris* Yuncker.

Flavonoides de la <i>Cuscuta campestris</i> Yuncker		
Nombre químico	Estructura	Referencia
3-O-β-D-galactósido de quercetina (hiperósido)		Löffler et al., 1997
3-O-β-D-glucósido de quercetina (isoquercetina)		Löffler et al., 1997
3-O-β-D-galactósido de kaempferol (trifolina)		Löffler et al., 1997
3-O-β-D-glucósido de kaempferol (astragalina)		Löffler et al., 1997

**Cuadro 1.** Flavonoides aislados de la *Cuscuta campestris* Yuncker (continuación).

Flavonoides de la <i>Cuscuta campestris</i> Yuncker		
Nombre químico	Estructura	Referencia
Quercetina		Löffler et al., 1997

### ***Cuscuta epithymum***

Tradicionalmente la *Cuscuta epithymum* es usada para el tratamiento en afecciones hepáticas en Chittoor y Khammam distritos de Andhra Pradesh, India (Ganapaty et al., 2013). En Bangladesh se ocupa tradicionalmente por sus propiedades diuréticas y laxantes, al igual que es utilizada para el tratamiento de la ciática, escorbuto, escrófula, y para el retraso de episodios epilépticos (Biswas et al., 2012).

Un escaneo fitoquímico de la *Cuscuta epithymum* que se muestra en la Cuadro dos la cual denota su diversidad de metabolitos secundarios.

**Cuadro 2.** Estudio fitoquímico de la *Cuscuta epithymum* (Biswas et al., 2012).

Escaneo fitoquímico de <i>Cuscuta epithymum</i>	
Fitoquímicos	Extracto de <i>Cuscuta epithymum</i>
Flavonoides	+
Taninos	-
Glicósidos	+
Alcaloides	+
Antraquinonas	-
Carbohidratos	+
Resinas	-

**Cuadro 2.** Estudio fitoquímico de la *Cuscuta epithymum* (continuación).

Proteínas	-
Saponinas	+

Un estudio reveló que tiene efecto hepatoprotector en el hígado de ratas con daño hepático provocado por CCl<sub>4</sub>, esto se observó mediante la disminución de los niveles sanguíneos de aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), fosfatasa alcalina (ALP) y bilirrubina total (T.Bili), marcadores de daño hepático, incluso mediante el examen histológico de los hepatocitos se observó una recuperación del daño provocado por el CCl<sub>4</sub> de manera dosis dependiente con la adición del extracto, muy probablemente sus efectos protectores son debido a sus compuestos antioxidantes (Ganapaty et al., 2013).

El extracto manifestó propiedades antibacterianas contra *Bacillus megaterium*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* y *Salmonella typhimurium* a una concentración de 500 µg/disco, al igual que mostró actividad citotóxica con el bioensayo de letalidad para la *Artemia salina* (Biswas et al., 2012).

Se realizó el ensayo citotóxico del extracto clorofórmico de la *Cuscuta epithymum*, para observar la reducción de la viabilidad de las líneas cancerígenas Hela, HT-29 y MDA-MB-468. El efecto del extracto contra HT-29 y MDA-MB-468 fue de forma dosis dependiente, se sugiere que los compuestos activos son los flavonoides y que algunos de ellos disminuyen la viabilidad celular mediante el aumento de la actividad de la caspasa (Jafarian et al., 2013).

### ***Cuscuta europaea***

En Rumania, la *Cuscuta europaea* es usada en la medicina tradicional en el tratamiento de enfermedades hepáticas inducidas por virus con tropismo hepático, alcoholismo crónico, e intoxicaciones (Papuc et al., 2012). La decocción del tallo es usado contra la constipación, in vitro muestra que tiene actividades antivirales y

anticancerígenas. Es añadida como nutriente en preparaciones alcohólicas para mejorar la visión, para la prevención del aborto al igual que prevención del envejecimiento en tratamiento clínico (Hussain, 2013).

La *Cuscuta europaea* muestra capacidad antioxidante al eliminar especies reactivas del oxígeno dentro de los primeros cinco segundos al estar en contacto con ellas. Al administración el extracto a ratas con daño hepático se logró una disminución de las enzimas ALT, AST y ALP, indicadoras de citólisis hepatocelular, los resultados muestran que los polifenoles extraídos de la *Cuscuta europaea* reduce los daños hepáticos causado por N-acetil-p-aminofenol, probablemente al capturar las especies reactivas del oxígeno o por el aumento de la actividad de los antioxidantes endógenos (Papuc et al., 2012).

En otro estudio se extrajeron gran cantidad de flavonoides con el uso de metanol, en el mismo reporte la *Cuscuta europaea* mostró actividad antibacterial contra *Pasturella multocida*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* (Hussain, 2013).

Un artículo menciona que una glicoproteína de unión C3 (C3b<sub>gp</sub>) extraída de la *Cuscuta europaea* es capaz de aumentar los niveles de IL-6 (Proinflamatorio), IL-12 (Proinflamatorio) y de reducir la producción de IL-10 (Antiinflamatorio) además de mantener una viabilidad mayor de las células linfocíticas, esta comparación fue realizada con otros estimuladores como LPS, lectina de *Phytollaca americana* (PWM) y fitohemaglutinina (PHA). C3b<sub>gp</sub> tiene la capacidad de inducir las citoquinas clave para llevar a cabo una respuesta inmune de tipo TH1, y no solo es capaz de generar las citoquinas proinflamatorias de las células mononucleares humanas por estimulación directa sino que inhibe el mecanismo de regulación negativa producida por IL-10, esto sería de gran utilidad como marcador para la identificación de un estatus inmunológico de los pacientes además de la asistencia en pacientes seleccionados que necesiten de terapia inmunoreguladora (Stalinova et al., 2005). Algunos flavonoides aislados de la *Cuscuta europaea* se muestran en la Cuadro 3.

**Cuadro 3.** Flavonoides aislados de la *Cuscuta europaea*.

Flavonoides de la <i>Cuscuta europaea</i>		
Nombre químico	Estructura	Referencia
3-O-β-D-galactósido de quercetina (hiperósido)		Löffler et al., 1997
3-O-β-D-glucósido de quercetina (isoquercetina)		Löffler et al., 1997
3-O-β-D-galactósido de kaempferol (trifolina)		Löffler et al., 1997
3-O-β-D-glucósido de kaempferol (astragalina)		Löffler et al., 1997
Quercetina		Löffler et al., 1997

### ***Cuscuta japonica* Choisy**

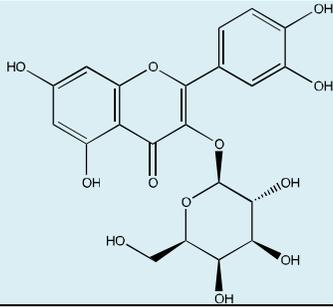
La *Cuscuta japonica* esta ampliamente distribuida en los países del este de Asia (Oh et al., 2002). Tradicionalmente, en Korea, se ocupaba para el tratamiento de espinillas, pecas y melasma, de igual forma es usada para nutrir el hígado, riñón, tratamiento de la impotencia, alivio de la hipertensión, detener la diarrea crónica, leucorrea y mejorar la visión borrosa (Jang et al., 2012).

Un estudio mostró que el extracto de acetato de etilo tiene efectos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina I (ACE) a una concentración de 400 µg/mL con una inhibición de la enzima del 89.4%. Del extracto se identificaron cuatro compuestos principales 3,5-Di-O-ácido cafeoilquínico, metil 3,5-O-cafeoilquinato, 3,4-Di-O-ácido cafeoilquínico y metil 3,4-Di-O-cafeoilquinato, con mayor actividad de inhibición en los compuestos con los grupos cafeoilos en posiciones 3 y 4 que en posiciones 3 y 5 (Oh et al., 2002).

Por otro lado se evaluó si era capaz de limitar la síntesis de melanina, los resultados reportados fueron que el extracto no era citotóxico a concentraciones de 1-20 µg/mL, además de bajar los contenidos de melanina celular y de reducir la actividad de las tirosinasas de forma dosis dependiente, posteriormente se observó que el extracto redujo la transcripción y producción proteica del regulador transcripcional de microftalmia (MITF) y de la proteína relacionada a la tirosinasa (TRP), finalmente se descubrió que había una reducción de cAMP que era provocado al inhibir la fosforilación de una proteína de elemento de unión (CREB) suprimiendo la vía de señalización p38MAPK inhibiendo la hormona  $\alpha$ -estimulante-melanocítica ( $\alpha$ -MSH) reduciendo la síntesis de melanina, se sugiere que los flavonoides son los responsables de la actividad inhibitoria de la tirosinasa (Jang et al., 2012).

En la literatura se encuentra reportado un flavonoide en la *Cuscuta japonica* Choisy, que se muestra en la Cuadro cuatro.

**Cuadro 4.** Flavonoides aislados de la *Cuscuta japonica* Choisy.

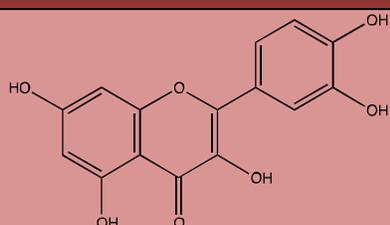
Flavonoides de la <i>Cuscuta japonica</i> Choisy		
Nombre químico	Estructura	Referencia
3-O-β-D-galactósido de quercetina (hiperósido)		Ye et al., 2002

***Cuscuta kotschyana* Boiss.**

Se realizó la evaluación de la quercetina contenida en la *Cuscuta kotschyana* Boiss. en la viabilidad de la línea celular MCF-7, se obtuvo la reducción de la viabilidad de las células de manera dosis dependiente, mientras que en dosis mayores indujo la apoptosis de las células, muy probablemente mediante la activación de la actividad proteolítica de las caspasas (Sepehr et al., 2011).

Algunos flavonoides aislados de la *Cuscuta kotschyana* Boiss. se muestran en la Cuadro cinco.

**Cuadro 5.** Flavonoides de la *Cuscuta kotschyana* Boiss.

Flavonoides de la <i>Cuscuta kotschyana</i> Boiss.		
Nombre químico	Estructura	Referencia
Quercetina		Sepehr et al., 2011

**Cuadro 5.** Flavonoides de la *Cuscuta kotschyana* Boiss (continuación).

Flavonoides de la <i>Cuscuta kotschyana</i> Boiss.		
Nombre químico	Estructura	Referencia
Kaempferol		Sepehr et al., 2011

### ***Cuscuta planiflora* Ten.**

En el Makhzan Aladviyeh, uno de los principales manuscritos farmacéuticos de la medicina Persa menciona a la cuscuta (Afteemoon) como una de las hierbas ampliamente usadas en el tratamiento de desordenes neurológicos. Al realizarse un estudio de la *Cuscuta planiflora* Ten. en el cual se quiso evaluar su potencial antidepressivo, se obtuvo que los grupos tratados con el extracto y las medicinas convencionales, antidepressivos, mostraron un menor puntaje de depresión en la prueba de Beck y Hamilton, que aquellos grupos únicamente tratados con los antidepressivos convencionales, es decir, las personas tratadas con el extracto eran más felices que las personas del grupo control. Esto puede ser clave para el tratamiento de la depresión ya que la fitoterapia puede ser un medio efectivo, barato y seguro para el tratamiento de esta enfermedad (Firoozabadi et al., 2015).

### ***Cuscuta pedicellata***

La *Cuscuta pedicellata* se encuentra en Egipto distribuida en la región del Nilo, Oasis, región del mediterráneo, el desierto de Egipto, Gebel Elba y Siniai. Esta cultura la ocupaba tradicionalmente contra la obesidad (Zekry et al., 2015). Algunos flavonoides aislados de la *Cuscuta pedicellata* se muestran en la Cuadro seis.

**Cuadro 6.** Flavonoides aislados de la *Cuscuta pedicellata*.

Flavonoides de la <i>Cuscuta pedicellata</i>		
Nombre químico	Estructura	Referencia
3-O-β-D-galactósido de quercetina (hiperósido)		Löffler et al., 1997
3-O-β-D-glucósido de quercetina (isoquercetina)		Löffler et al., 1997
3-O-β-D-galactósido de kaempferol (trifolina)		Löffler et al., 1997
3-O-β-D-glucósido de kaempferol (astragalina)		Löffler et al., 1997
7-O-β-D-glucósido de naringerina		Zekry et al., 2015

**Cuadro 6.** Flavonoides aislados de la *Cuscuta pedicellata* (continuación).

Flavonoides de la <i>Cuscuta pedicellata</i>		
Nombre químico	Estructura	Referencia
7-O-β-D-glucósido de aromadendrina		Zekry et al., 2015
7-O-β-D-glucósido de taxifolina		Zekry et al., 2015
Naringerina		Zekry et al., 2015
Kaempferol		Sepehr et al., 2011
Aromadendrina		Zekry et al., 2015
3,5,7,3',5' pentahidroxi flavona		Zekry et al., 2015

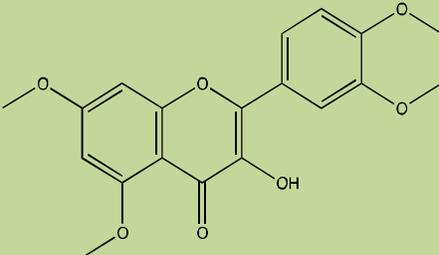
Se quiso conocer el efecto del extracto de la *Cuscuta pedicellata* en ratas alimentadas con una dieta alta en grasa, se observó que al administrar el extracto se obtuvo una reducción en los niveles del peso corporal al igual que en los niveles de colesterol total y triglicéridos. Algunos estudios previos muestran que algunos flavonoides tienen un rol efectivo en la inhibición de la lipasa pancreática (LP), que es uno de los más amplios mecanismos estudiados en la determinación de la eficacia de los productos naturales y etnomedicinales sobre la obesidad (Zekry et al., 2015).

### ***Cuscuta racemosa* Mart. y Humb**

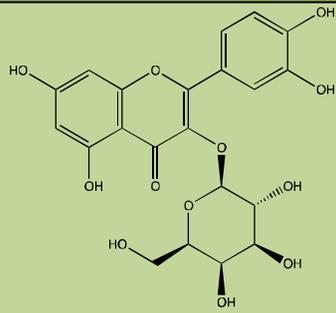
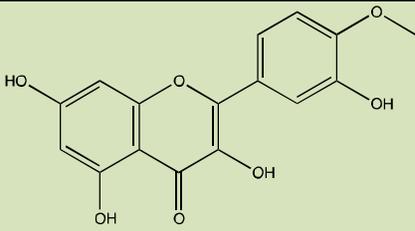
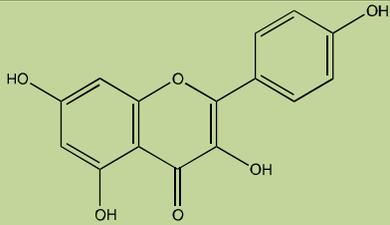
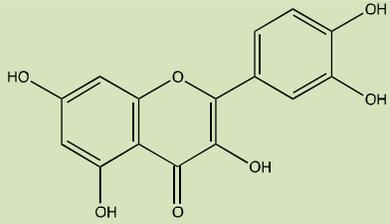
Esta planta presenta una reducción en los genes asociados con el mecanismo fotosintético, esta reducción se encuentra ligada a una alteración evolutiva del genoma del cloroplasto, de ahí su nombre popular “cipó-chumbo”(vid de plomo) y “fios de ovos”(hilos de oro), esta especie es originaria de las regiones sureñas de Chile (Ferraz et al., 2011).

Esta especie de cuscuta se ocupa en la medicina tradicional brasileña como antiinflamatorio, como un alivio para el dolor estomacal y como diurético (Sousa et al., 2012). Algunos flavonoides aislados de la *Cuscuta racemosa* Mart. y Humb se muestran en la Cuadro siete.

**Cuadro 7.** Flavonoides de la *Cuscuta racemosa* Mart. y Humb.

Flavonoides de la <i>Cuscuta racemosa</i> Mart. Y Humb		
Nombre químico	Estructura	Referencia
5,7,3',4'-tetrametil éter de quercetina		Ferraz et al., 2011

**Cuadro 7.** Flavonoides de la *Cuscuta racemosa* Mart. y Humb (continuación).

Flavonoides de la <i>Cuscuta racemosa</i> Mart. Y Humb		
Nombre químico	Estructura	Referencia
3-O-β-D-galactósido de quercetina (hiperósido)		Ferraz et al., 2011
4'-metoxiquercetina (tamarixetina)		Ferraz et al., 2011
Kaempferol		Sepehr et al., 2011
Quercetina		Sousa et al., 2012

Esta especie de cuscuta al igual que otras ya tratadas muestra actividad antibacteriana, en este caso en contra de *Staphylococcus aureus* con una concentración mínima inhibitoria (MIC) de 2 mg/mL, por otro lado el extracto crudo mostró efectividad en el ensayo preliminar contra *Artemia salina* con una dosis única de 1 mg/mL, causando el 50% de letalidad dentro de las primeras 24 h y el 100% de efectividad dentro de las 48 h. El valor obtenido para la dosis letal (DL<sub>50</sub>) fue de 231 µg/mL (Ferraz et al., 2011).

***Cuscuta reflexa* Roxb.**

Comúnmente encontrada en Pakistán, India, el este de Asia y Afganistán, también conocida como Akasbail o Amawala (Asam et al., 2015). Se puede encontrar en Bután, China, Bangladesh, Indonesia, Malasia, Myanmar, Nepal, Sri Lanka y Tailandia en zonas con una altitud de 900-2800m (Paudel et al., 2014).

La *Cuscuta reflexa* Roxb. en la medicina tradicional es usada para el tratamiento de tumores, dolor de cuerpo, infecciones de la piel, control de azúcar en el organismo, ictericia, eyaculación precoz, leucorrea, visión borrosa (Islam et al., 2015). Asimismo se usa como expectorante, carminativo, antihelmíntico, diurético, purificador de la sangre, contra el dolor muscular, dolor de cabeza, parálisis, lumbago (Katiyar et al., 2012). Tiene usos como purgante, contra la constipación y como afrodisiaco (Faiyyaz et al., 2011). Usado contra la depresión, demencia y ataque epilépticos, enfermedades del bazo y desordenes biliares (Balakrishnan et al., 2010). En Nepal se usa contra desordenes estomacales, tos, parálisis y vómito (Paudel et al., 2014).

Para comenzar la *Cuscuta reflexa* Roxb. presenta actividad antibacteriana contra *Bacillus subtilis*, *Sarcina lutea*, *Xanthomonas campestris*, *Paracoccus denitrificans*, *Proteus vulgaris*, y *Klebsiella pneumoniae* (Islam et al., 2015). Otro estudio reporta la actividad de los glicósidos de flavonoide de esta planta como antibacterianos mostrando mayor actividad con bacterias Gram negativas y hongos que con bacterias Gram positivas (Faiyyaz et al., 2011). El extracto en otro ensayo antibacteriano fue probado contra distintas especies de bacillus, mostrando una mayor área de actividad que los estándares utilizados, estreptomicina y ampicilina (Asam et al., 2015). La extracción de su aceite esencial principalmente formado por cis-3-butyl-4-vinilciclopentano mostró actividad marginal contra *Aspergillus niger* (Paudel et al., 2014).

En segundo lugar el extracto de la planta exhibió una reducción en la inflamación del edema de pata de ratón inducida por histamina. Se sugiere que su

actividad sea debido a la inhibición de mediadores de la inflamación como quininas, prostaglandinas e histamina (Katiyar et al., 2012).

Un tercer efecto del extracto es su actividad hepatoprotectora que se hizo presente al disminuir los indicadores bioquímicos en afecciones hepáticas como ALP, ALT, AST,  $\gamma$ -GT y al mantener los niveles normales de enzimas como isocitrato dehidrogenasa,  $\alpha$ -cetoglutarato deshidrogenasa, succinato deshidrogenasa, malato deshidrogenasa y NADH deshidrogenasa, incluyendo la manutención de los niveles de proteínas mitocondriales del hígado, la función fue medida bajo un daño creado por drogas antituberculares (Balakrishnan et al., 2010). En otra evaluación se observó que a nivel histológico las secciones del hígado mostraron mínima necrosis centrilobular y poca degeneración hidrópica incluso se conservó la arquitectura lobular normal de los hepatocitos. El hígado al ser el sitio primario para el metabolismo de xenobióticos, al encontrarse dañado, da como resultado un incremento del efecto de las drogas. Por ejemplo la aplicación crónica de tiopentona sódica, provocará un aumento de la duración del tiempo de sueño debido al daño hepático. Sin embargo, el pretratamiento con el extracto logró disminuir el tiempo de sueño inducido por la droga indicando su poder hepatoprotector (Katiyar et al., 2015).

En cuarto lugar la *Cuscuta reflexa* muestra efectos ansiolíticos a una dosis de 400 mg/Kg, en la prueba de laberinto de cruz, mostró un descenso significativo de entradas a los brazos cerrados y un mayor número de entradas a los brazos abiertos, por lo tanto se generó un incremento significativo en el tiempo mantenido en los brazos abiertos en comparación con el control. De igual forma en la prueba de cuarto iluminado/oscuero se incrementó el número de entradas al cuarto iluminado, conllevando a un aumento significativo del tiempo de estancia en este cuarto, indicando efectos ansiolíticos (Thomas et al., 2015). Durante otra evaluación, en ratones, se notó que hubo una reducción en la actividad espontánea y en los comportamientos de exploración, también mostró relajamiento muscular en la prueba de rotarod, además de provocar actividad

analgésica y denotar capacidad para aumentar el tiempo de sueño inducido por pentobarbitona sódica (Ashwani et al., 2012).

En quinto lugar mostró buena actividad como inhibidor enzimático contra la acetilcolinesterasa y tripsina, enzimas de la familia de las proteasas (Asam et al., 2015).

En sexto lugar el extracto de la *Cuscuta reflexa* demostró que tiene la habilidad para prevenir la pérdida del cabello, además de prevenir el daño a la estructura de la piel causada por la ciclofosfamida. A los animales tratados con la ciclofosfamida y el extracto se observó una epidermis normal, mayor número de folículos pilares, aumento en la fase anagénica, disminución de la fase telogénica, menor distorsión en los folículos y regulación del diámetro de los folículos que en el grupo de ratones únicamente tratados con la ciclofosfamida (Patel et al., 2014).

En séptimo lugar la *Cuscuta reflexa* mostró actividad anticonvulsionante, de forma dosis dependiente, en ratones. Teniendo dosis efectivas ( $ED_{50}$ ) administradas oralmente de 200 mg/Kg y 400 mg/Kg (Borole et al., 2011).

En octavo lugar se exponen sus efectos antihelmínticos, su actividad se evaluó contra *Pheretima posthuma*, mostrando efecto dosis dependiente, se sugiere que su efecto es debido a la interferencia de los compuestos del extracto con la generación de energía del helminto desacoplando la fosforilación oxidativa de las lombrices provocando su parálisis y su posterior muerte (Udavant et al., 2012). En otro reporte se mostró que a mayor concentración del extracto el efecto paralítico se presentaba más temprano y como consecuente su tiempo de muerte era menor (Kamal et al., 2015).

En noveno lugar la planta mostró actividad antimutagénica contra las cepas de *Salmonella Tiphymurium* TA98 y TA100 en presencia y ausencia de la enzima S9 de forma dosis dependiente. Se sugiere que el extracto protege al DNA de los agente mutagénicos impidiendo así su daño provocado de forma directa e indirecta. Los grupos carbonilo en el C-4, grupos hidroxilos en C-5 y C-7 de los

flavonoides pueden ser los responsables de la actividad antimutagénica (Dokuparthi et al., 2014).

El décimo efecto del extracto descrito es la capacidad antioxidante que se midió mediante su habilidad captora del radical DPPH, e inhibición de la peroxidación de lípidos inducida por  $\text{FeSO}_4$  en la yema de huevo. De aquí se logró la neutralización de la actividad de los radicales libres e inhibición de las reacciones de peroxidación (Ashwani et al., 2012).

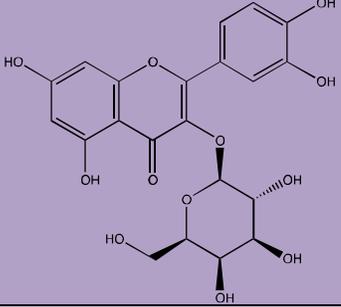
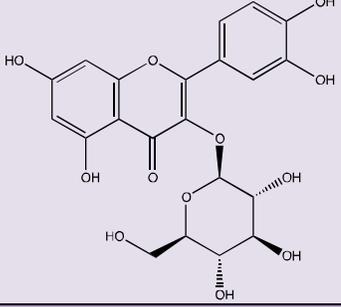
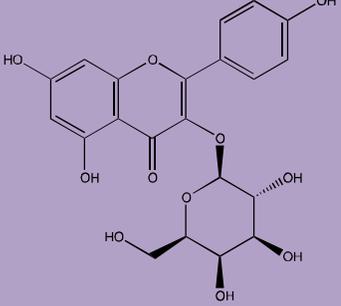
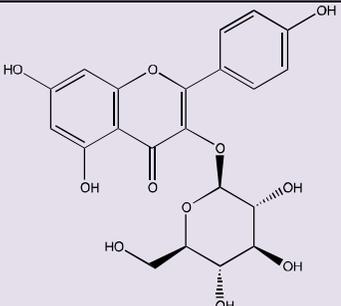
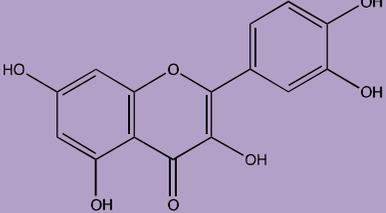
Una onceava actividad obtenida de la planta es que se percibió el retraso en la madurez sexual provocada probablemente por la supresión de la esteroidogenesis ovariana, teniendo como evidencia un marcado retraso en el primer estro de ratones hembra (Ashwani et al., 2014).

En doceavo lugar tenemos un ensayo citotóxico de letalidad en artemia salina, en la cual se registró una concentración letal,  $\text{LC}_{50}$ , de 181.13  $\mu\text{g/mL}$ . En el mismo ensayo se realizó la evaluación del extracto como agente trombolítico teniendo como resultado un porcentaje de una actividad moderada del 30.26% (Kamal et al., 2015).

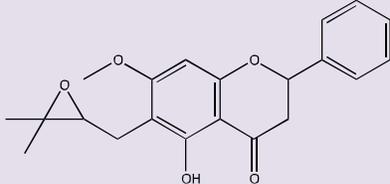
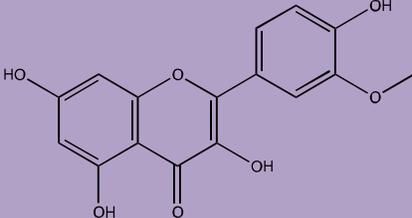
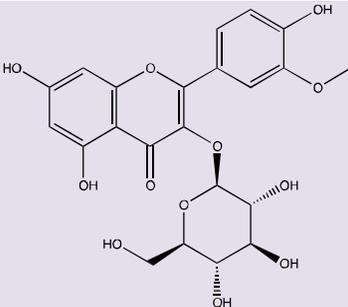
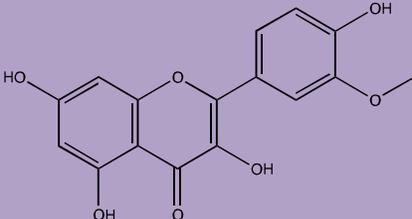
Como se puede observar la *Cuscuta reflexa* Roxb. tiene una amplia gama de usos tradicionales como terapéuticos, la información existente sobre esta planta se debe a que es una de las especies de cuscuta más estudiadas, lo que nos lleva a pensar que es de gran importancia la investigación exhaustiva sobre las otras especies de este género ya que tiene mucho que aportar a la terapéutica contemporánea.

En la Cuadro ocho se muestran algunos flavonoides aislados de la *Cuscuta reflexa* Roxb.

**Cuadro 8.** Flavonoides aislados de la *Cuscuta reflexa* Roxb.

Flavonoides de la <i>Cuscuta Reflexa</i> Roxb.		
Nombre químico	Estructura	Referencia
3-O- $\beta$ -D-galactósido de quercetina (hiperósido)		Löffler et al., 1997
3-O- $\beta$ -D-glucósido de quercetina (isoquercetina)		Löffler et al., 1997; Kamal et al., 2015
3-O- $\beta$ -D-galactósido de kaempferol (trifolina)		Löffler et al., 1997
3-O- $\beta$ -D-glucósido de kaempferol (astragalina)		Löffler et al., 1997; Kamal et al., 2015
Quercetina		Löffler et al., 1997

**Cuadro 8.** Flavonoides aislados de la *Cuscuta reflexa* Roxb (continuación).

Flavonoides de la <i>Cuscuta Reflexa</i> Roxb.		
Nombre químico	Estructura	Referencia
Kaempferol		Sepehr et al., 2011
5-hidroxi-7-metoxi-6-(2,3-epoxi-3-metilbutil)-flavanona (reflexina)		Ashwani et al., 2012
3,4',5,7-tetrahidroxi-3'-metoxi-flavona		Chatterjee y Sahu, 2014
3'-metoxi-4',5,7-trihidroxi flavona-3-glucósido		Chatterjee y Sahu, 2014
Isorhamnetina		Dokuparthi et al., 2014

**Cuadro 8.** Flavonoides aislados de la *Cuscuta reflexa* Roxb (continuación).

Flavonoides de la <i>Cuscuta Reflexa</i> Roxb.		
Nombre químico	Estructura	Referencia
3-O- $\beta$ -glucósido de isorhamnetina		Dokuparthi et al., 2014
3-O-robinobiosido de isorhamnetina		Dokuparthi et al., 2014
Miricetina		Kamal et al., 2015

***Cuscuta chinensis* Lam.**

La *Cuscuta chinensis* Lam., también conocida como Tu-Si-Zi, se encuentra distribuida en África, Etiopía, Asia media, Kazakstán, Kirguistán, Tayikistán, Turkmenistán, Uzbekistán, Mongolia, Rusia, China, Irán, Irak, Afganistán, Indonesia, Sri Lanka, etc (Donnapee et al., 2014).

Aproximadamente hace 2000 años, fue descrita en el Shen Nong Ben Cao Jing (El herbario de Shen Nong, el antiguo clásico herbario chino), se indica como la mejor planta para la tonificación del riñón y con la mejor capacidad para

augmentar la fuerza del hígado. El herbario menciona que la hierba mejora la visión, detiene la diarrea y previene el aborto. También menciona que puede ocuparse contra el lumbago, impotencia, espermatorrea, y problemas urinarios (Donnapée et al., 2014).

En el antiguo clásico chino en materia médica, Ben Cao Gang Mu (Compendio de materia médica), indica que la *Cuscuta chinensis* mejora la visión y previene el envejecimiento, tonifica músculos, aumenta la actividad de huesos y tendones. Aunado a esto, en la farmacopea de la República China, desde 1995, vienen descritas algunas prescripciones indicando que mejora la función sexual, previene y trata enfermedades cardiovasculares, además de ser un tratamiento contra la osteoporosis, y prevenir el envejecimiento (Donnapée et al., 2014).

Aún más en la medicina tradicional, la crema de la planta es aplicada en úlceras crónicas y heridas. En forma de cataplasma, en Pakistán, se aplica en inflamaciones. En India, el tallo es usado en dolor de cabeza, en ojos inflamados, ictericia y para generar un incremento de la lactancia. En Vietnam, es usado para el dolor de espalda y constipación. En Korea, ayuda a la función sexual. En Tailandia, el extracto obtenido de una infusión se usa como antihelmíntico y contra la ictericia (Donnapée et al., 2014).

En una evaluación realizada para observar el efecto del extracto de la semilla de la *Cuscuta chinensis* en la respuesta inflamatoria en la línea celular BV-2 de microglía estimuladas por LPS se obtuvo que, se inhibió significativamente la producción de NO de manera dosis dependiente al igual que se disminuyó la expresión del mRNA y de la proteína de iNOS en las células. Asimismo el extracto inhibió significativamente la producción de PGE<sub>2</sub>, y suprimió significativamente la expresión de mRNA y proteína de COX-2 en las células. De acuerdo a la producción de citoquinas inhibió la producción de TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  y IL-6 y la expresión de sus mRNA. Con la evidencia mostrada se puede decir que la semilla de la *Cuscuta chinensis* tiene propiedades antiinflamatorias en las células de microglía activada inducida por LPS, también podemos decir que el extracto inhibe

la sobreactivación de la microglía, lo que sugiere que puede jugar un papel importante en la prevención, comienzo o progresión de desordenes neurodegenerativos (Kang et al., 2014). Durante otra evaluación se demostró que reduce la respuesta nociceptiva, en ratones, aminorando la respuesta del retorcimiento producido por la administración ácido acético, al igual que reduce el tiempo de lamido provocado por edema de pata inducido por formalina. Además de reducir significativamente la inflamación del edema inducido por  $\lambda$ -carragenina. En otro reporte al igual que el anterior mostró poder de reducción de los niveles de IL-1 $\beta$ , IL-6, NK-kB, TNF-  $\alpha$  y COX-2, mediante el descenso de los niveles de MDA y NO e incrementando la actividad de SOD, glutatión peroxidasa y glutatión reductasa en el hígado (Donnapee et al., 2014).

En otro estudio realizado para evaluar dos fracciones obtenidas de la semilla de *Cuscuta chinensis*, fracción acuosa y etanólica, sobre el proceso de melanogénesis se obtuvo que, la fracción acuosa impedía la melanogénesis mediante la inhibición de la actividad de las tirosinasas. De forma contraria la fracción etanólica inducía la melanogénesis mediante la promoción de la actividad de las tirosinasas (Wang et al., 2014). En otra evaluación se determinó que el extracto es capaz de inhibir el 7,12-dimetilbenz( $\alpha$ )antraceno inductor de papilomas y carcinomas en ratón. Por otro lado mostró buenos resultados en el tratamiento de vitíligo en cobayos (Donnapee et al., 2014).

En otro análisis se determinó su capacidad antiosteoporótica, del cual se obtuvo que el extracto promovió la actividad de ALP de forma dosis dependiente. ALP es un marcador bien conocido de la diferenciación osteoblástica. La fracción butanólica promovió significativamente la proliferación celular. Por otro lado el extracto activo a los elementos de respuesta a estrógenos (ERE) seguido de los receptores de estrógeno ER $\alpha$ / $\beta$ , lo que provocó un efecto agonista de estos últimos, a la vez se observó un incremento en la expresión de AP-1 demostrando también actividad antagonista de ER, entonces al mostrar efectos osteoblastogénicos e inhibitorios de la osteoclastogénesis exhibe su efecto antiosteoporósico (Yang et al., 2011). En otro estudio se observó que en huesos

de rata promovió significativamente la diferenciación y proliferación de osteoblastos de forma dosis dependiente. El extracto al igual que el reporte anterior mostró un aumento en la actividad de ALP, síntesis de colágeno, expresión de la proteína morfogenética del hueso (BMP-2) y la mineralización de las células MG-63 parecidas a osteoblastos (Donnapée et al., 2014).

Se investigó el efecto de los flavonoides de la semilla de *Cuscuta chinensis* en el sistema reproductor masculino de ratas, se determinó que estimularon el desarrollo de los órganos reproductivos de ratas inmaduras, el peso de la glándula pituitaria, testis y el epidídimo incrementaron después de la administración del extracto además de tener un efecto positivo en el sistema endócrino reproductivo, al parecer el extracto tiene actividades similares a la hormona luteinizante (Quin et al., 2000). En otra evaluación realizada sobre espermatozoides, mostró que mejoró su motilidad y que ayudó a que la citomembrana del espermatozoide fuera más estable. En ratas hembra, expuestas a estrés fisiológico, ayudó a mejorar las funciones endocrinas de los ovarios. Concluyendo que el extracto en ratas hembra y macho, presenta beneficios en el sistema reproductor incluyendo la mejora de fertilidad (Donnapée et al., 2014).

En otra evaluación se observó la reducción de la inmunosupresión y efecto urotóxico de la ciclofosfamida mediante la regulación de citoquinas. En el estudio se observó un aumento en el peso de algunos órganos como el bazo, el timo, riñón, pulmón e hígado en comparación al grupo control, lo que nos indica un mejor desempeño de la función de estos órganos. Por otro lado hubo un incremento significativo de la hematopoyesis de la médula ósea al igual que aumento el número de células  $\alpha$ -esterasa, las  $\alpha$ -esterasa son células marcadoras de la maduración de monocitos, apuntándonos a la recuperación o resistencia a la supresión hematopoyética. En la vejiga se observó que el nivel de glutatión (GSH) aumentó y NO disminuyó. A nivel histológico se notó menor destrucción y menor infiltración leucocítica que en el grupo tratado únicamente con ciclofosfamida. Finalmente se percibió un incremento en el valor del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) y un decremento

en el factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ). Por lo anterior, se muestra que la *Cuscuta chinensis* es un buen inmunoestimulador mediante la inducción de la producción de células T que son las responsables de un sistema inmune efectivo (Raju et al., 2015).

Se estimó el efecto antiapoptótico de las semillas de *Cuscuta chinensis* en cardiomiocitos de ratas seniles, se observó que el extracto provocó un decremento en la concentración de  $Ca^{2+}$ , se considera que la concentración de calcio puede tener relación con el envejecimiento. El rango de apoptosis de los cardiomiocitos bajo con la administración del extracto incrementando la relación Bcl-2/Bax, lo que quiere decir un incremento de bax y un decremento de bcl-2. También se observó una reducción de la actividad de la caspasa-3 con la aplicación del extracto, al igual que la concentración de citocromo C bajo, todas estas pruebas están relacionadas con una muerte apoptótica vía mitocondrial, lo anterior nos indica que el extracto de *Cuscuta chinensis* muestra efectos antiapoptóticos (Sun et al., 2014).

Se analizó el efecto ex vivo de la relación del cuerpo cavernoso del conejo con el extracto de *Cuscuta chinensis*, se determinó que la inducción del porcentaje de relajación fue de manera dosis dependiente y al administrarla con sildenafil citrato se logró un efecto sinérgico. Se observó que la concentración de cAMP y cGMP incrementó en el tejido perfundido con *Cuscuta chinensis*, con la evidencia anterior se puede decir que el extracto tentativamente puede mejorar el proceso de erección (Sun et al., 2013).

Se valoró la capacidad antiprogestogénica de la *Cuscuta chinensis* obteniéndose que el extracto tiene efectos moderados antiprogestogénicos, actuando como antagonista del receptor de progesterona (Ahmed et al., 2014).

Se encontró que a niveles altos de acetaminofén se disminuyen los niveles de enzimas antioxidantes como catalasa, glutatión peroxidasa, superóxido dismutasa (SOD) lo cual indica un grado de hepatotoxicidad. Al administrar el extracto aumentaban los niveles de las enzimas antioxidante sin mencionar que se

logró una reducción de los niveles de las enzimas oxalacetato glutamato transaminasa, glutamato piruvato transaminasa y fosfatasa alcalina, además de prevenir cambios histopatológicos como necrosis hepática centribular, infiltración de células de Kupffer demostrando su capacidad hepatoprotectora. (Donnapée et al, 2014).

Igualmente la *Cuscuta chinensis* sirve como adyuvante en vacunas ya que aumenta la respuesta celular. Incluso tiene efectos inmunosupresores, lo que puede ayudar en enfermedades autoinmunes o inflamaciones crónicas. Otro estudio reveló que el extracto mostró un aumento en la fagocitosis de los macrófagos de ratón, e incrementó el peso del timo y bazo en ratones inmaduros, lo que indica un aumento de la respuesta inmune (Donnapée et al., 2014).

En el sistema nervioso demostró que puede inducir la diferenciación neuronal produciendo excrescencias de dendritas y mejorando la actividad de las acetilcolinesterasas de manera dosis dependiente en ratas. Incluso se observó un efecto antagonista contra la dismnesia inducida por escopolamina, mejorando la memoria y, nuevamente, se observó el aumento de la actividad de las acetilcolinesterasas en ratón. Además de tener efectos neuroprotectores en cultivos de neuronas de ratas neonatales en un preparado con otras siete hierbas medicinales. De igual presentó actividades antidepresivas, al demostrarse mediante una reducción del tiempo de inmovilidad en las pruebas de suspensión de cola y nado forzado con ratones (Donnapée et al., 2014).

Al tener un alto contenido de flavonoides y compuestos polifenólicos el extracto de la *Cuscuta chinensis* muestra que es un efectivo antioxidante, impidiendo así el daño de radicales libres en las membranas celulares e inhibiendo el proceso de peroxidación. El pretratamiento con el extracto a células PC-12 mostró un aumento en el rango de supervivencia celular, inhibiendo la apoptosis por H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Los radicales generados por DPPH los captura de forma dosis dependiente (Donnapée et al., 2014).

Mediante la administración oral del extracto en ratones seniles denotó un incremento de los niveles enzimáticos, previniendo el envejecimiento del corazón y cerebro. Tiene la capacidad de prolongar el ciclo celular, de mejorar el metabolismo y de mejorar la función de órganos internos teniendo efectos favorables ante el envejecimiento (Donnapée et al., 2014).

En el sistema renal muestra mejoras en los parámetros como rango de excreción urinaria, osmolaridad, iones de potasio, sodio y cloro, reabsorción de agua libre de solutos además de minimizar el daño tubular en la isquemia/reperfusión inducida por fallo renal agudo en ratas, aún es incomprendido el mecanismo de acción (Donnapée et al., 2014).

En la evaluación de su acción antiabortiva se observó un aumento en los niveles de antígenos nucleares de células de proliferación en trofoblastos y decidua, también hubo un aumento del factor de crecimiento epidérmico de unión a heparina en trofoblastos, de igual manera aumentó el receptor de progesterona en la decidua y hubo un decremento de la expresión del factor de crecimiento epidérmico de unión a heparina en decidua en ratas preñadas (Donnapée et al., 2014).

El extracto también tiene actividad antidiabética, en el reporte se describe que la administración oral redujo significativamente el nivel de glucosa en ratas diabéticas inducidas por aloxan, se incrementó el peso del cuerpo y órganos inmunológicos, igualmente hubo una reducción de los niveles de colesterol y triglicéridos, sin embargo no se observó efectos en los niveles de insulina (Donnapée et al., 2014).

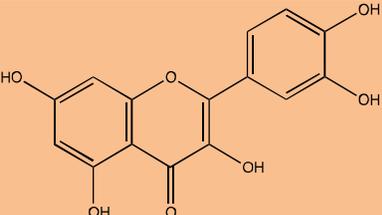
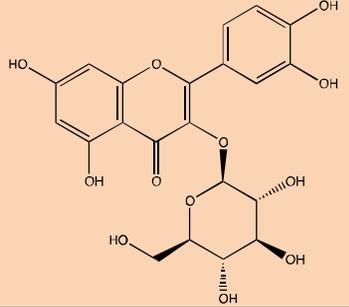
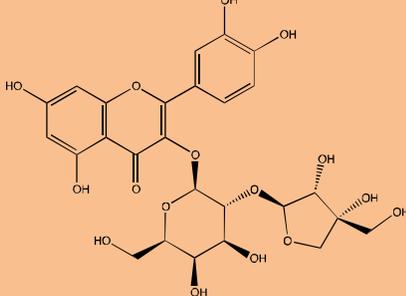
Se determinó que promueve el efecto contráctil del corazón de sapo en el modelo in vitro, además de generar un efecto anestésico administrado vía intravenosa en perros, disminuyendo la presión sanguínea. Tiene efecto cardioprotector en ratas con enfermedad de isquemia/reperfusión. Finalmente disminuye el riesgo de infarto y el contenido de creatinquinasa, lactato

deshidrogenasa, aspartato aminotransferasa en perfiles sanguíneos (Donnapee et al., 2014).

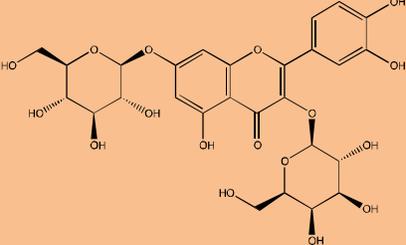
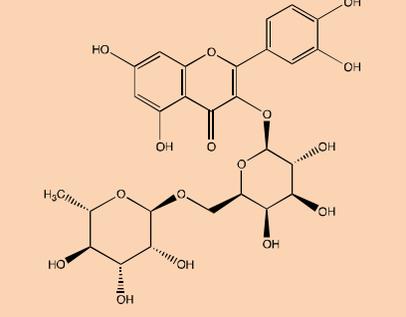
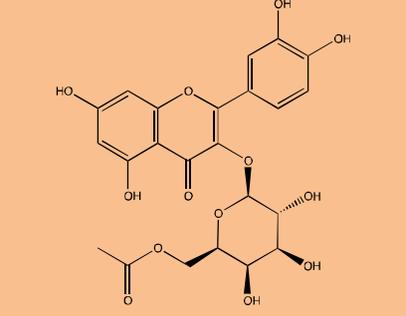
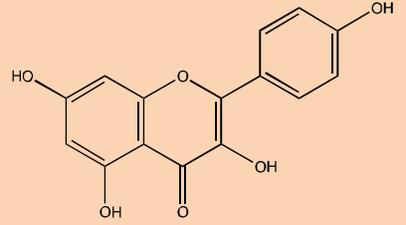
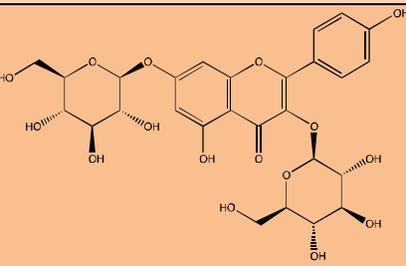
Por último pero no menos importante se demostró su actividad antihelmíntica contra *Dactylogyrus intermedius* en pez dorado al registrar una  $EC_{50}$  a 48 h de 15.9 mg/L (Donnapee et al., 2014).

Algunos flavonoides aislados de la *Cuscuta chinensis* Lam. se muestran en la Cuadro nueve.

**Cuadro 9.** Flavonoides aislados de la *Cuscuta chinensis* Lam.

Flavonoides de la <i>Cuscuta chinensis</i> Lam.		
Nombre químico	Estructura	Referencia
Quercetina		Ye et al., 2002; Ye et al., 2005; He et al., 2011; Donnapee et al., 2014; Pan et al., 2015
3-O-β-D-glucósido de quercetina (isoquercetina)		Donnapee et al., 2014
3-O-apiosil(1 a 2)galactósido de quercetina		Ye et al., 2005; He et al., 2011; Donnapee et al., 2014; Pan et al., 2015

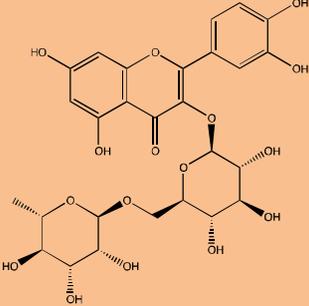
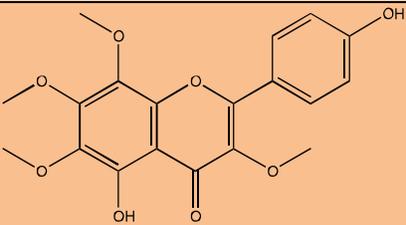
**Cuadro 9.** Flavonoides aislados de la *Cuscuta chinensis* Lam. (continuación).

Flavonoides de la <i>Cuscuta chinensis</i> Lam.		
Nombre químico	Estructura	Referencia
3-O-β-D-galactósido-7-O-β-glucósido de quercetina		Ye et al., 2005; He et al., 2011; Donnapee et al., 2014;
3-O-ramnosilgalactósido de quercetina		Ye et al., 2005; Donnapee et al., 2014
3-O-acetilgalactósido de quercetina		Ye et al., 2005; Donnapee et al., 2014
Kaempferol		Sepehr et al., 2011
3,7-diglucósido de kaempferol		He et al., 2011; Donnapee et al., 2014

**Cuadro 9.** Flavonoides aislados de la *Cuscuta chinensis* Lam. (continuación).

Flavonoides de la <i>Cuscuta chinensis</i> Lam.		
Nombre químico	Estructura	Referencia
3-O-β-D-galactósido de kaempferol (astragalina)		Löffler et al., 1997; Ye et al., 2005; Donnapee et al., 2014
3-O-β-D-glucósido de kaempferol (astragalina)		Löffler et al., 2014; Donnapee et al., 2014
Isorhamnetina		Shekarchi et al., 2014; Donnapee et al., 2014;
3-O-β-glucósido de isorhamnetina		Ye et al., 2005; Donnapee et al., 2014
3-O-β-D-galactósido de quercetina (hiperósido)		Löffler et al., 1997; Ye et al., 2002; Ye et al., 2005; He et al., 2011; Donnapee et al., 2014; Shekarchi et al., 2014; Pan et al., 2015

**Cuadro 9.** Flavonoides aislados de la *Cuscuta chinensis* Lam. (continuación).

Flavonoides de la <i>Cuscuta chinensis</i> Lam.		
Nombre químico	Estructura	Referencia
Rutina		Donnapee et al., 2014; Shekarchi et al., 2014
Apigenina		Ye et al., 2005; He et al., 2011; Donnapee et al., 2014
Calicopterina		Donnapee et al., 2014

### ***Cuscuta tinctoria* Martius**

En la medicina tradicional Náhuatl de la Sierra de Zongolica se presenta el uso terapéutico de muchas plantas de la región, principalmente son ocupadas en enfermedades dermatológicas, 203 plantas se encuentran registradas con un uso en la medicina tradicional de la cultura antes mencionada (Bork et al., 1996).

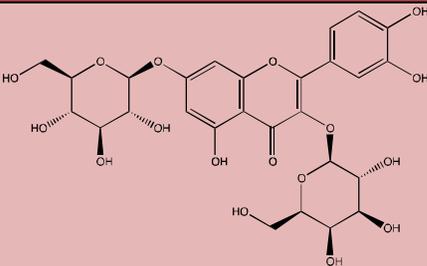
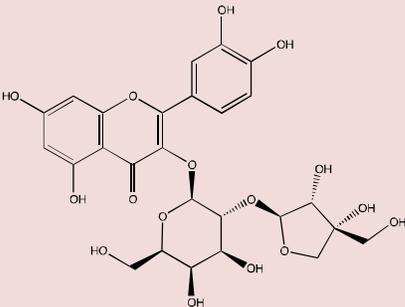
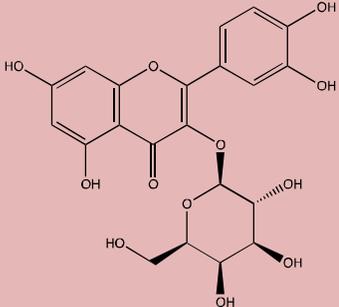
La *Cuscuta tinctoria* Martius se ocupa tradicionalmente para el tratamiento de afecciones de la piel como heridas, tiña y verrugas, es aplicado en forma de extracto alcohólico o mediante la aplicación directa del jugo recuperado de la ruptura del tallo fresco de la planta. En un estudio realizado mostró actividad antibacteriana contra *Micrococcus luteus* y *Escherichia coli* con una cantidad

mínima inhibitoria (MIA) de 5 y 20  $\mu\text{g}/\text{disco}$ , respectivamente. Mostrando una zona inhibitoria de 1mm (Bork et al., 1996).

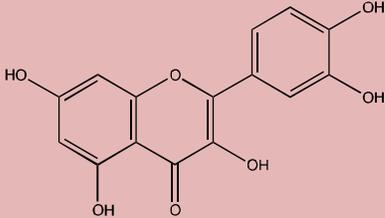
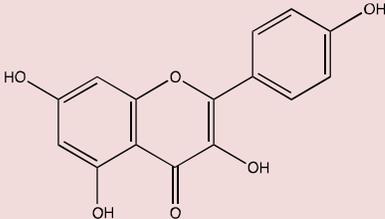
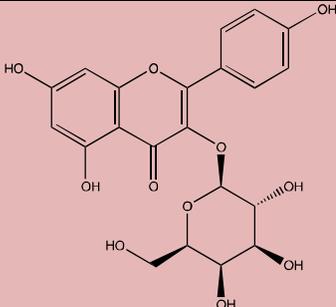
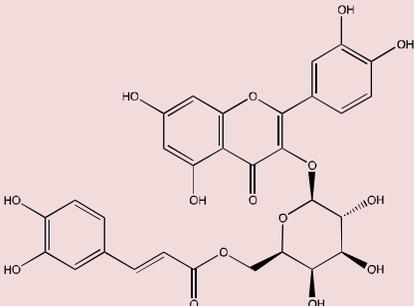
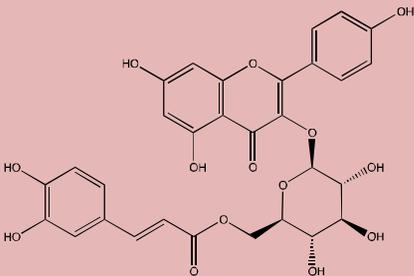
### Flavonoides de otras especies de *Cuscuta*

En la Cuadro 10 se muestran los flavonoides aislados de distintas especies de *Cuscuta*.

**Cuadro 10.** Flavonoides aislados de otras especies *Cuscuta*.

Flavonoides de la <i>Cuscuta australis</i>		
Nombre químico	Estructura	Referencia
3-O- $\beta$ -D-galactósido-7-O- $\beta$ -glucósido de quercetina		Ye et al., 2002; He et al., 2011
3-O-apiosil(1 a 2)galactósido de quercetina		Ye et al., 2002; Ye et al., 2005; He et al., 2011
3-O- $\beta$ -D-galactósido de quercetina (hiperósido)		Ye et al., 2002; Ye et al., 2005; He et al., 2011

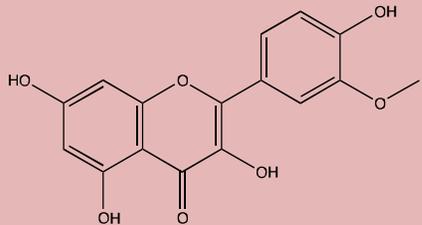
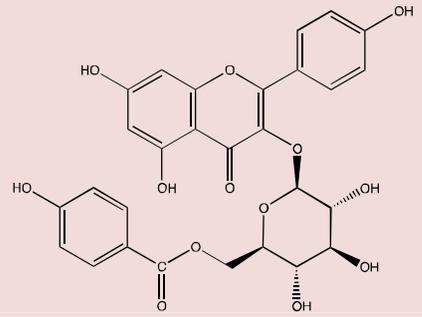
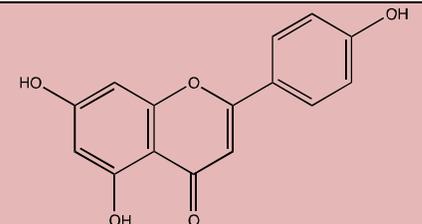
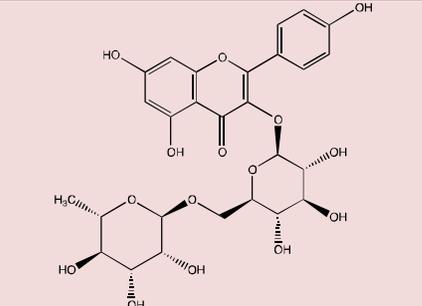
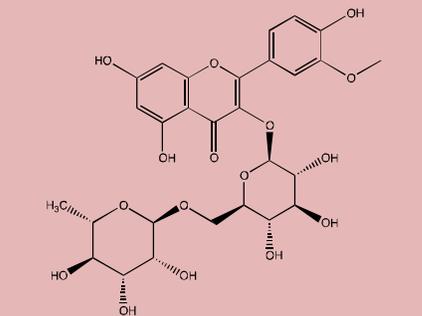
**Cuadro 10.** Flavonoides aislados de otras especies cuscuta (*continuación*).

Flavonoides de la <i>Cuscuta australis</i>		
Nombre químico	Estructura	Referencia
Quercetina		Ye et al., 2002; Ye et al., 2005; He et al., 2011
Kaempferol		Sepehr et al., 2011
3-O-β-D-galactósido de kaempferol (trifolina)		Ye et al., 2005
3-O-cafeoilgalactósido de quercetina		Ye et al., 2005
3-O-cafeoilglucósido de kaempferol		Ye et al., 2005

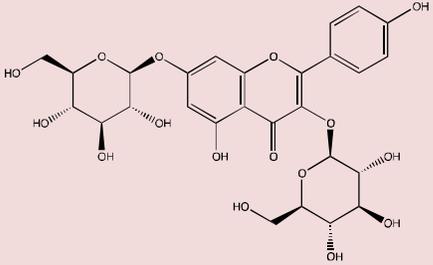
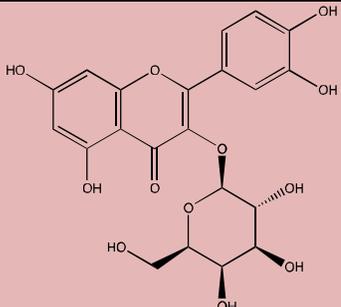
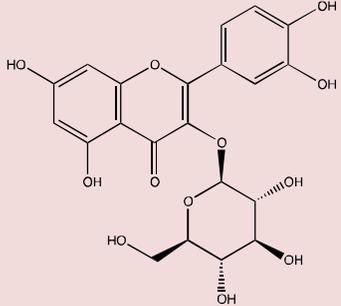
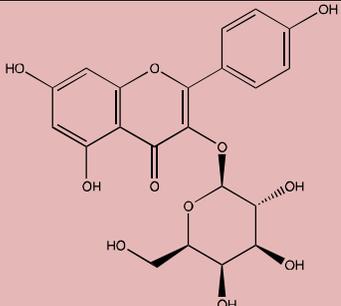
**Cuadro 10.** Flavonoides aislados de otras especies cuscuta (*continuación*).

Flavonoides de la <i>Cuscuta australis</i>		
Nombre químico	Estructura	Referencia
3-O-coumaroilgalactósido de quercetina		Ye et al., 2005
3-O-coumaroilglucósido de kaempferol		Ye et al., 2005
3-O-β-D-glucósido de kaempferol (astragalina)		Ye et al., 2005; He et al., 2011
3-O-glucósido de isorhamnetina		Ye et al., 2005; He et al., 2011

**Cuadro 10.** Flavonoides aislados de otras especies cuscuta (continuación).

Flavonoides de la <i>Cuscuta australis</i>		
Nombre químico	Estructura	Referencia
Isorhamnetina		Ye et al., 2005; He et al., 2011
O-p-hidroxibenzoil glucósido de kaempferol		Ye et al., 2005
Apigenina		He et al., 2011
3-O-ramnosil glucósido de kaempferol		He et al., 2011
3-O-ramnosil glucósido de isorhamnetina		He et al., 2011

**Cuadro 10.** Flavonoides aislados de otras especies cuscuta (*continuación*).

<b>Flavonoides de la <i>Cuscuta australis</i></b>		
<b>Nombre químico</b>	<b>Estructura</b>	<b>Referencia</b>
3,7-diglucósido de kaempferol		He et al., 2011
<b>Flavonoides de la <i>Cuscuta gronovii</i></b>		
<b>Nombre químico</b>	<b>Estructura</b>	<b>Referencia</b>
3-O-β-D-galactósido de quercetina (hiperósido)		Löffler et al., 1997
3-O-β-D-glucósido de quercetina (isoquercetina)		Löffler et al., 1997
3-O-β-D-galactósido de kaempferol (trifolina)		Löffler et al., 1997

**Cuadro 10.** Flavonoides aislados de otras especies cuscuta (*continuación*).

<b>Flavonoides de la <i>Cuscuta gronovii</i></b>		
<b>Nombre químico</b>	<b>Estructura</b>	<b>Referencia</b>
3-O- $\beta$ -D-glucósido de kaempferol (astragalina)		Löffler et al., 1997
Quercetina		Löffler et al., 1997
<b><i>Cuscuta odorata</i></b>		
<b>Nombre químico</b>	<b>Estructura</b>	<b>Referencia</b>
3-O- $\beta$ -D-galactósido de quercetina (hiperósido)		Löffler et al., 1997
3-O- $\beta$ -D-glucósido de quercetina (isoquercetina)		Löffler et al., 1997

**Cuadro 10.** Flavonoides aislados de otras especies cuscuta (*continuación*).

<b><i>Cuscuta odorata</i></b>		
<b>Nombre químico</b>	<b>Estructura</b>	<b>Referencia</b>
3-O-β-D-galactósido de kaempferol (trifolina)		Löffler et al., 1997
3-O-β-D-glucósido de kaempferol (astragalina)		Löffler et al., 1997
Quercetina		Löffler et al., 1997
<b><i>Cuscuta platyloba</i></b>		
<b>Nombre químico</b>	<b>Estructura</b>	<b>Referencia</b>
3-O-β-D-galactósido de quercetina (hiperósido)		Löffler et al., 1997

**Cuadro 10.** Flavonoides aislados de otras especies cuscuta (*continuación*).

<b><i>Cuscuta platyloba</i></b>		
<b>Nombre químico</b>	<b>Estructura</b>	<b>Referencia</b>
3-O-β-D-glucósido de quercetina (isoquercetina)		Löffler et al., 1997
3-O-β-D-galactósido de kaempferol (trifolina)		Löffler et al., 1997
3-O-β-D-glucósido de kaempferol (astragalina)		Löffler et al., 1997
Quercetina		Löffler et al., 1997
<b><i>Cuscuta lupuliformis</i></b>		
<b>Nombre químico</b>	<b>Estructura</b>	<b>Referencia</b>
3-O-β-D-galactósido de quercetina (hiperósido)		Löffler et al., 1997

**Cuadro 10.** Flavonoides aislados de otras especies cuscuta (*continuación*).

<b><i>Cuscuta lupuliformis</i></b>		
<b>Nombre químico</b>	<b>Estructura</b>	<b>Referencia</b>
3-O-β-D-glucósido de quercetina (isoquercetina)		Löffler et al., 1997
3-O-β-D-galactósido de kaempferol (trifolina)		Löffler et al., 1997
3-O-β-D-glucósido de kaempferol (astragalina)		Löffler et al., 1997
Quercetina		Löffler et al., 1997

## JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

### Justificación

Existen diversos factores por los cuales es necesario el descubrimiento de nuevas moléculas que funjan como principios activos de los medicamentos, como lo es el desarrollo de mecanismos de resistencia ante los antibióticos de las bacterias que a provocado la supervivencia de estas a los tratamientos convencionales volviéndolos inefectivos, lo cual permite el esparcimiento bacteriano a otros hospederos susceptibles. La evolución de las cepas resistentes es un fenómeno natural que ocurre bajo la presión selectiva del microorganismo que es ocasionada por el tratamiento con el antibiótico, sin embargo este proceso es acelerado por el uso desconsiderado de los medicamentos (Chellat et al., 2016).

Por otro lado tenemos que el aislamiento de diversos compuestos en los productos naturales no cuentan con altos rendimientos, entonces es necesaria la investigación de otros productos naturales que cuenten con el mismo componente pero en mayor cantidad. Se espera que con el desarrollo de las técnicas analíticas los procedimientos de aislamiento e identificación sean más fáciles y efectivos.

Dentro de la medicina tradicional existe mucha información aún desconocida por lo cual es necesario realizar una profunda investigación de los productos utilizados en estas prácticas para darle un fundamento científico a los efectos terapéuticos del material empleado aquí. Como se ha mencionado ampliamente en los antecedentes existe gran variedad de información en algunas especies de *Cuscuta* que se ha manejado en la medicina tradicional de diversas culturas, principalmente en la cultura China e Hindú, dentro de estas evaluaciones se han concluido algunas actividades terapéuticas de los compuestos presentes en el género de esta planta, sin embargo la *Cuscuta tinctoria* Martius no cuenta con mucha de esta información, es decir, ha sido poco estudiada.

Por lo anterior es relevante el estudio de la *Cuscuta tinctoria* Martius para generar conocimiento en su composición y tener presente sus posibles efectos

terapéuticos. Para ello, fue necesario dirigir el trabajo de acuerdo a los siguientes puntos.

### **Objetivo general**

1. Obtener y caracterizar los flavonoides mayoritarios del extracto de la *Cuscuta tinctoria* Martius.

### **Objetivos particulares**

1. Investigar en la literatura la composición química de la cuscuta.
2. Recolectar el material vegetal.
3. Preparar el extracto mediante un proceso de maceración y empleando etanol como disolvente de extracción.
4. Fraccionar el extracto etanólico del material vegetal mediante métodos cromatográficos (CC, CCF).
5. Purificar los flavonoides presentes en las fracciones obtenidas.
6. Caracterizar los compuestos aislados mediante métodos espectroscópicos y espectrométricos.

## PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

### Recolección de la *Cuscuta tinctoria* Martius

En México, la especie se distribuye en la Ciudad de México, Baja California Sur, Colima, Guerrero, Hidalgo, Jalisco, Estado de México, Michoacán, Morelos, Oaxaca, Puebla, Querétaro, San Luís Potosí, Sonora, Tamaulipas y Veracruz (Argueta, 1994).

En este trabajo se recolectaron 312.2 g de material vegetal (*Cuscuta tinctoria* Martius) en el Campus de CU, Ciudad de México. Los hospederos principales fueron la hiedra y el pirul.

### Procedimientos generales de análisis

#### Análisis cromatográficos

La columna cromatográfica al vacío (VLC) se realizó sobre gel de sílice 60 (Merck) desactivada. La sílica fue desactivada utilizando un equivalente en agua al 10 % del peso de la sílica utilizada para la elaboración de la columna, y se mezclaron los componentes hasta lograr su uniformidad.

Los análisis cromatográficos en capa fina se realizaron sobre placas de aluminio cubiertas con gel de sílice (60 F<sub>254</sub> Merck, tamaño de partícula 0.0630-0.200 mm) en diversos tamaños y sistemas de elución. Se observaron bajo luz UV a  $\lambda=254$  nm y 315 nm, posteriormente se revelaron con AlCl<sub>3</sub>, FeCl<sub>3</sub>, y vainillina sulfúrica.

#### Determinación de las constantes espectrométricas y espectroscópicas

Los espectros de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C se obtuvieron de un equipo Varian, a una radiofrecuencia de 400 MHz y 100 MHz, respectivamente. La muestra se disolvió en DMSO-*d*<sub>6</sub>. Los desplazamientos químicos se expresan en el parámetro  $\delta$  (ppm) y están referidos al TMS.

### Estudio químico

#### Preparación de los extractos hidroalcohólicos

Previo al proceso de extracción el material vegetal fresco se fragmentó con la ayuda de una licuadora. Como paso siguiente el material fragmentado se maceró con 1 L de una mezcla de etanol: agua (80:20) durante dos días. Posteriormente, el extracto hidroalcohólico se concentró a presión reducida con el auxilio de un rotaevaporador. El procedimiento descrito se repitió en dos ocasiones más.

El material vegetal remanente se sometió a una segunda extracción utilizando agua caliente, es decir, se sometió a un proceso de infusión. El extracto resultante se concentró a presión reducida. Se realizó el análisis cromatográfico de los extractos, con la ayuda de distintos agentes cromógenos como:  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{FeCl}_3$ , vainillina sulfúrica. Al mostrar similitud en su composición se decidió reunirlos y tener un extracto único total, con un rendimiento final de 15.4 g. Asimismo se realizó el análisis del extracto con DPPH, con esto se logró la identificación de compuestos de tipo antioxidante en la muestra.

#### Fraccionamiento primario del extracto total

El fraccionamiento primario del extracto total se realizó mediante una partición entre acetato de etilo ( $\text{AcOEt}$ ) y agua. Las fracciones acuosas y de acetato de etilo se concentraron de forma independiente a presión reducida. Los rendimientos obtenidos fueron de 8.1 g y 7.3 g para las fracciones acuosas y de acetato de etilo, respectivamente.

#### Fraccionamiento secundario del extracto

La fracción de acetato de etilo (7.3 g) se pulverizó con ayuda de un mortero con pistilo y se anexó a gel sílice desactivado, el cual tuvo función de adsorbente.

Se sometió a un fraccionamiento secundario mediante una columna cromatográfica al vacío (VLC) utilizando gel de sílice desactivada como fase

estacionaria. La columna fue eluida con mezclas de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: AcOEt: CH<sub>3</sub>OH a distintas proporciones, obteniéndose fracciones de 500 mL de cada una. Posteriormente las fracciones se concentraban a presión reducida con la ayuda de un rotaevaporador.

En el Cuadro 11 se engloban los datos de las fracciones obtenidas en el fraccionamiento secundario. El monitoreo de las fracciones se realizó mediante cromatografía en capa fina (CCF), utilizando como sistema de elución CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: AcOEt: CH<sub>3</sub>OH y como agentes reveladores AlCl<sub>3</sub>, FeCl<sub>3</sub>.

**Cuadro 11.** Fracciones obtenidas del fraccionamiento secundario de la fase orgánica.

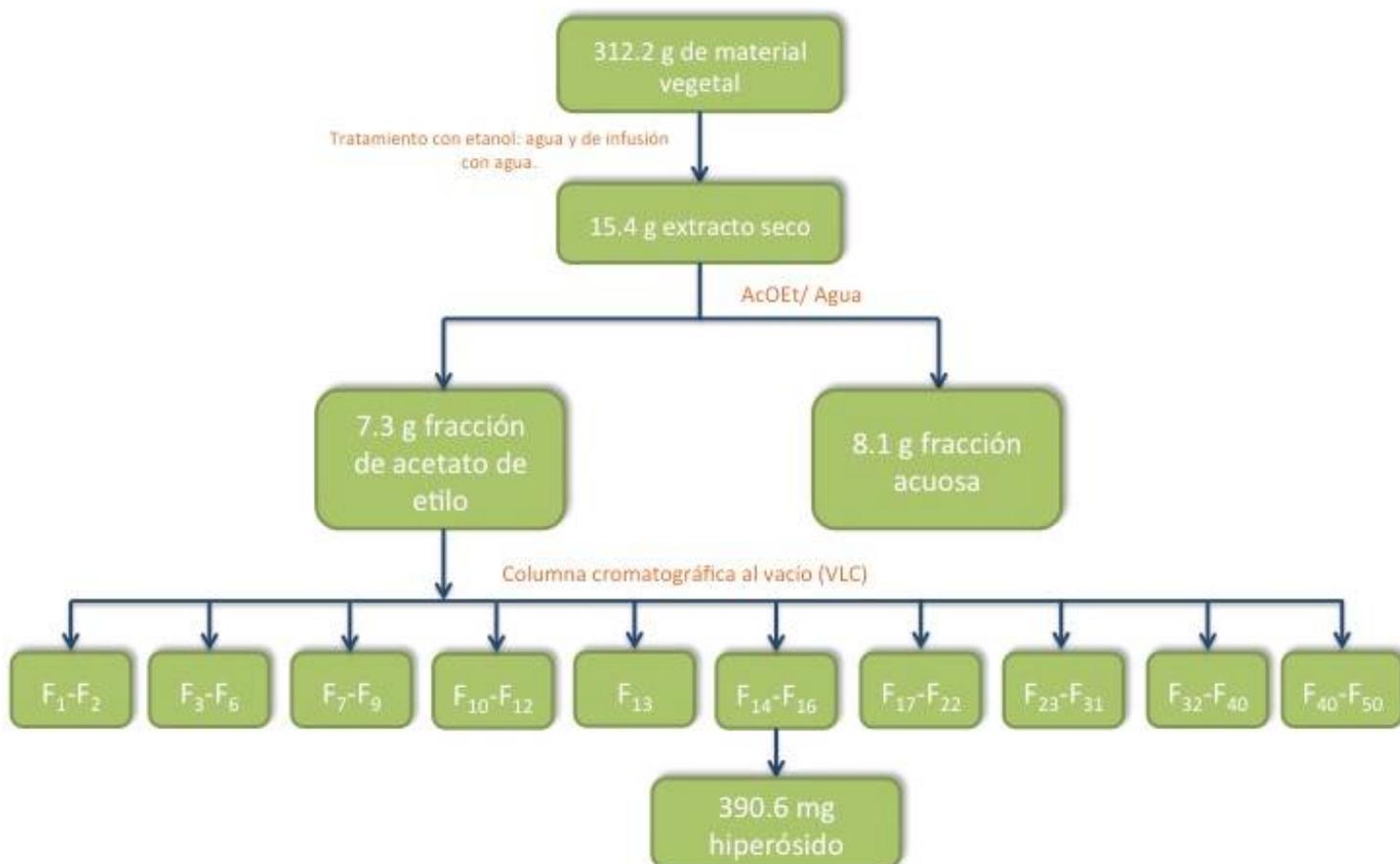
Fraccionamiento secundario		
Subfracción	Fracciones	Número de manchas
1	1,2	1
2	3,6	1
3	7,9	2
4	10,12	6
5	13	3
6	14,16	1
7	17,22	1
8	23,31	1
9	32,40	1
10	40,50	1

A pesar de que las subfracciones 1, 2, 7, 8, 9, 10 mostraron la presencia de un sólo compuesto, la cantidad de las mismas fue mínima impidiendo así que se les realizaran análisis posteriores de caracterización.

La subfracción seis tuvo un peso de 390.6 mg y fue analizada para la determinación de su estructura, a este compuesto se le denominó CUSC01.

**Diagrama de procedimiento**

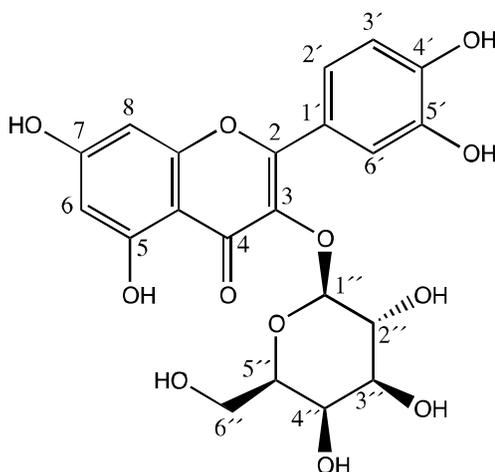
A continuación a manera de resumen, se presenta un diagrama donde se muestra el procedimiento que se llevó a cabo para el aislamiento del compuesto.



**Diagrama 1.** Aislamiento del compuesto CUSC01.

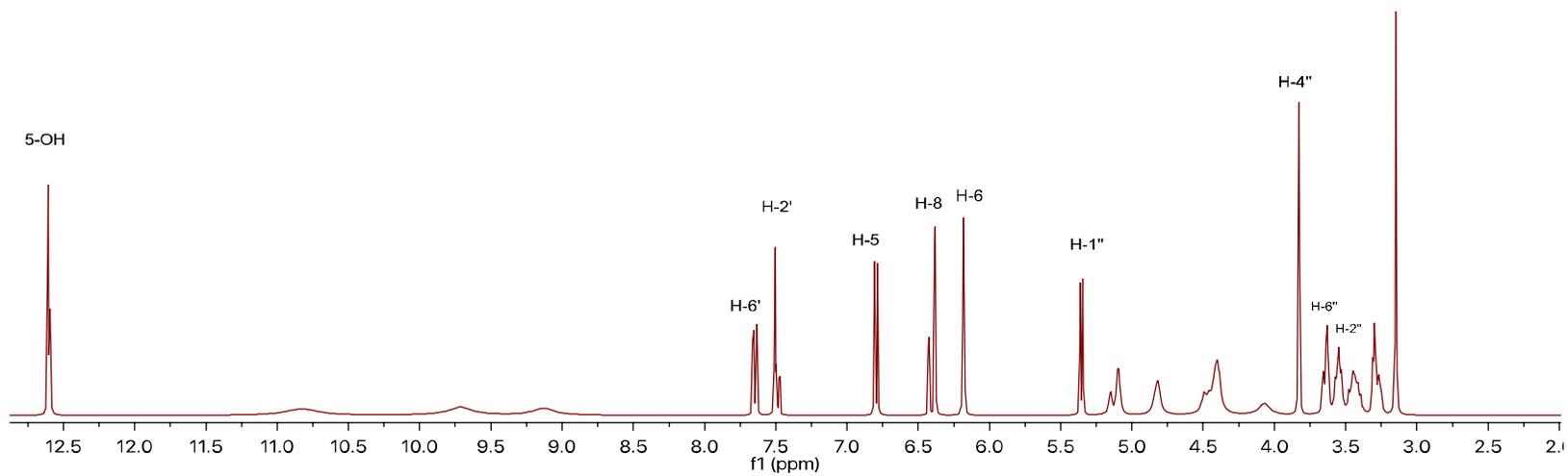
## Resultados y análisis

La aplicación de diversos procedimientos cromatográficos permitió el aislamiento de un flavonol del extracto hidroalcohólico de la *Cuscuta tinctoria* Martius. Este producto se caracterizó como el hiperósido; el proceso de caracterización se realizó mediante métodos espectrométricos y espectroscópicos tomando como base la información previamente descrita en la literatura.



**Hiperósido (3-O- $\beta$ -galactósido de quercetina):** RMN<sup>1</sup>H, (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  12.63 (1H, s, OH-5), 7.68 (1H, dd, J=8.5, H-6'), 7.53 (1H, d, J=2.2, H-2'), 6.81 (1H, d, J=8.5, H-5), 6.40 (1H, d, J=2.1, H-8), 6.20 (1H, s, J=2.1, H-6), 5.37 (1H, d, J=7.7, H-1'), 5.11 (1H, d, J=4.6, OH), 4.83 (1H, d, J=5.4, OH), 4.42 (1H, q, J=5.5, 4.9, OH), 3.65 (1H, t, J=3.1, H-4'), 3.57 (1H, dd, J=8.5, 7.8, H-2'), 3.6 (1H, dt, J=10.3, 5.0, H-6'); RMN<sup>13</sup>C, (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  177.6 (C-4), 164.3 (C-7), 161.4 (C-5), 156.5 (C-2, C-9), 148.6 (C-4'), 145.0 (C-3'), 133.6 (C-3), 122.1 (C-1'), 121.3 (C-6'), 116.1 (C-5'), 115.3 (C-2'), 104.1 (C-10), 101.9 (C-1'), 98.8 (C-6), 93.8 (C-8), 73.3 (C-3'), 71.4 (C-2'), 68.1 (C-4'), 60.4 (C-6').

En las figuras uno y dos se muestran los espectros obtenidos de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C, respectivamente, para la elucidación de la estructura del hiperósido.



**Figura 1.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del hiperósido.

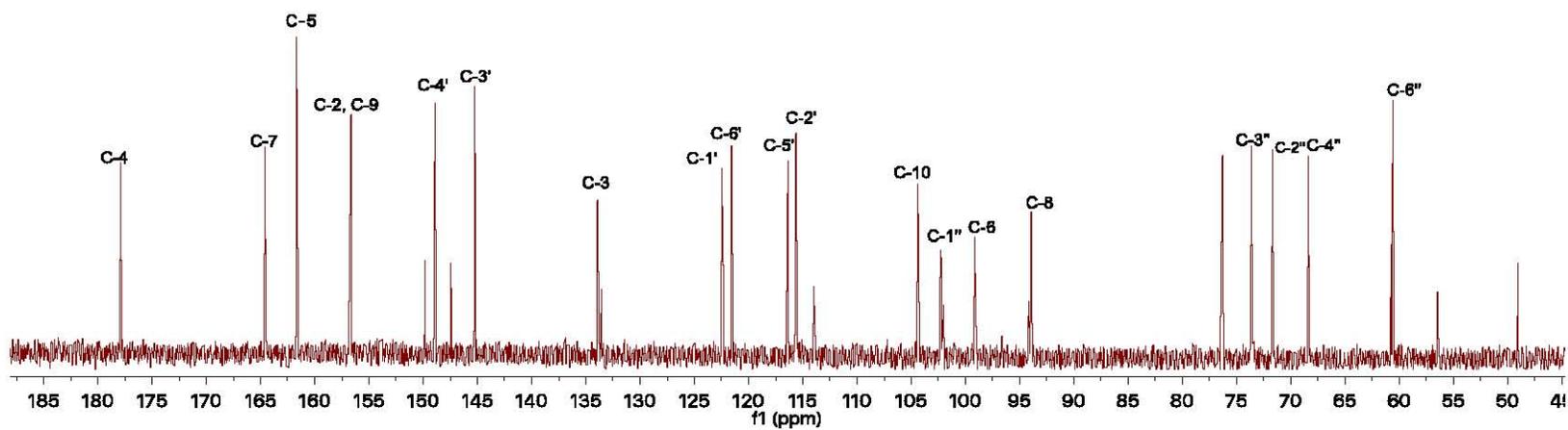


Figura 2. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del hiperósido.

Para este compuesto se han reportado una gran variedad de efectos farmacológicos como lo es su efecto antiinflamatorio a través de la regulación de citoquinas como TNF- $\alpha$  e IL-6, también disminuye la producción de NO y la expresión de iNOS. Se sugiere que el mecanismo de acción que lleva a cabo es mediante la inhibición de la activación de la vía NF- $\kappa$ B por medio del bloqueo de la translocación de Rel/p65 del citoplasma al núcleo, inhibiendo la degradación de I $\kappa$ B- $\alpha$  y por lo tanto la activación de NF- $\kappa$ B (Kim et al., 2011).

Por otro lado mostró tener efectos inhibitorios para la formación de productos finales de glicación avanzada (AGE) in vitro. Exhibió una disminución en la fosforilación de I $\kappa$ B y una disminución en la expresión de TGF- $\beta$ 1, lo que muestra que el hiperósido es capaz de proteger a las células mesangiales glomerulares del riñón, además de capturar las especies reactivas del oxígeno producidas por los AGE de forma dosis dependiente enseñando su actividad antioxidante, lo que evidencia que el hiperósido puede servir para el tratamiento de la prevención del desarrollo de complicaciones de la diabetes como la nefropatía (Kim et al., 2016).

En otra evaluación se demostró que el hiperósido es capaz de mejorar los parámetros cardiacos en isquemia/reperfusión, además de aumentar niveles de ATP, disminuir niveles de MDA, disminuir la apoptosis de los miocitos y aumentar la expresión extranuclear e intracelular de Nrf2. Nrf2 es un regulador transcripcional de genes que codifican la expresión de enzimas detoxificantes, proteínas antioxidantes y otros mediadores de respuesta al estrés, en otras palabras, es un factor de protección (Hou et al., 2016).

En otro estudio se reveló el poder hepatoprotector del hiperósido contra el acetaminofén al bajar los indicadores enzimáticos de daño hepatocelular como ALT y AST y aumentar los niveles de la actividad de las enzimas antioxidantes SOD, GSH y glutatión peroxidasa. Histológicamente se observó la disminución de la congestión del hígado y la necrosis centrilobular, además de mostrar la estructura normal de los hepatocitos. Por otro lado aumentó la actividad de las uridin difosfato glucuronosiltransferasa (UGTs) y sulfotransferasas (SULTs)

ayudando a la transformación y excreción vía urinaria del xenobiótico. Finalmente limitó la actividad de CYP2E1 evitando la conversión del acetaminofén a su metabolito más reactivo N-acetil-p-aminofenol (Xie et al., 2016).

Otro trabajo expuso el potencial inmunomodulatorio del hiperósido mediante el aumento de la proliferación de esplenocitos de forma dosis dependiente, indicando que puede actuar como mitógeno, modulando las funciones de la células B y T. Provocó un aumento de la actividad de las células NK, linfocitos T citotóxicos también de manera dosis dependiente. Disminuyó la producción de NO en los macrófagos peritoneales de ratón y aumentó la actividad antitumoral de los mismos. De igual forma mostró capacidad de penetrar a los esplenocitos y macrófagos, y provocar un efecto antioxidante. Se propone que sus efectos inmunomodulatorios son debido a la presencia de grupos hidroxilo en la estructura que afecta a las enzimas o la transferencia de electrones, especialmente en la actividad fagocítica (Mustapha et al., 2015).

En otro escrito se planteó el efecto neuroprotector y neurorestaurador del hiperósido en el modelo de privación de oxígeno-glucosa provocado por isquemia usando la línea celular de feocromocitoma (PC12) in vitro. Los resultados obtenidos fueron que se mantuvo la viabilidad de las células al 100%, al estar tratadas con hiperósido, en comparación al grupo control que no fue tratado con este último. Posteriormente se demostró la capacidad neuroregenerativa mediante la restauración del tamaño de las neuritas dañadas, también se observó un aumento en la expresión de la sinaptofisina que es un indicador de sinaptogénesis, recuperación funcional y plasticidad cerebral (Orbán-Gyapai et al., 2014).

En otra investigación se propone la candidatura del hiperósido como un buen prospecto para la elaboración de un nuevo medicamento antidiabético. Se ha reportado que en modelos de ratas diabéticas disminuye los niveles de glucosa y triglicéridos. Mediante escaneo molecular en una base de datos de productos naturales se determinó la capacidad potencial para actuar como inhibidor de la proteína 4 de unión a ácidos grasos (FABP4) que interactúa directamente con el receptor gamma activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR $\gamma$ ), la

activación de PPAR $\gamma$  promueve la diferenciación de adipocitos aumentando la sensibilidad a insulina. Entonces al inhibir FABP4, se genera la regulación positiva de la expresión de la proteína de PPAR $\gamma$ , aumentando los genes lipogénicos llevando consigo el aumento a la sensibilidad a la insulina (Wang et al., 2015).

También se ha reportado la actividad vasorelajante, del hiperósido, sobre el músculo liso vascular, en el modelo de la aorta aislada de rata. Mostrando una actividad vasorelajante diez veces menor a la acetilcolina, que fue el control positivo ocupado. Sin embargo expuso un mayor efecto vasodilatador que la acetilcolina (Ibarra-Alvarado et al., 2009).

Como se puede apreciar el hiperósido cuenta con gran variedad de efectos farmacológicos, sin mencionar muchos otros trabajos realizados sobre la investigación de esta molécula. Tomando en cuenta lo anterior se puede decir que el hiperósido es un buen candidato para la elaboración de medicamentos que contrarreste los efectos de padecimientos abundantes presentes en la población mundial.

### **Conclusiones**

El proceso de extracción mediante maceración e infusión de una muestra de *Cuscuta tinctoria* Martius recolectada en los Campus de CU de la Ciudad de México permitió la obtención de un compuesto de tipo flavonoide. El flavonoide extraído fue identificado mediante técnicas espectroscópicas y espectrométricas y fue reconocido como el 3-O- $\beta$ -galactósido de quercetina o hiperósido.

### **Perspectivas**

El trabajo aquí presentado contribuye al conocimiento de uno de los metabolitos secundarios del tipo flavonoide de la *Cuscuta tinctoria* Martius. Sin embargo aún existe mucha información que se puede obtener acerca de esta especie del género cuscuta, por lo cual se tiene como perspectivas las siguientes:

Extender el estudio fitoquímico de la especie para completar el conocimiento de los componentes presentes en la planta.

Optimizar las condiciones de extracción y de separación de los componentes mayoritarios de la *Cuscuta tinctoria* Martius.

Realizar estudios farmacológicos de las fracciones o de los compuestos aislados para concretar el potencial terapéutico de la planta.

**Bibliografía**

1. Harvey, A. L. (2008). Natural products in drug discovery. *Drug Discovery Today*, **13**(19), 894-901.
2. Harvey, A. L., Edrada-Ebel, R., Quinn, R. J. (2015). The re-emergence of natural products for drug discovery in the genomics era. *Drug Discovery*, **14**, 111-129.
3. Newman, D. J., Cragg, G. M. (2016). Natural Products as sources of new drugs from 1981 to 2014. *Journal of Natural Products*, **75**(3), 311-335.
4. Farha, M. A., Brown, E. D. (2015). Strategies for target identification of antimicrobial natural products. *Natural Product Reports*, **4**, 1-12.
5. Sharma, S. B., Gupta, R. (2015). Drug development from natural resource: A systematic approach. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, **15**, 52-57.
6. Shen, B. (2015). A new golden age of natural products drug discovery. *Cell*, **163**, 1297-1300.
7. Kaiser, B., Vogg, G., Fürst, U. B., Albert, M. (2015). Parasitic plants of the genus *Cuscuta* and their interaction with susceptible and resistant host plants. *Frontiers in Plant Science*, **6**, 1-9.
8. Behbahani, M. (2014). Evaluation of in vitro anticancer activity of *Ocimum basilicum*, *Alhagi maurorum*, *Calendula officinalis* and their parasite *Cuscuta campestris*. *PLOS ONE*, **9**(12), 1-13.
9. Agha, A., Abdel, E., Galal, A. (1996). Pharmacological study of *Cuscuta campestris* Yuncker. *Phytotherapy Research*, **10**, 117-120.
10. Etedali, P., Behbahani, M., Reza, M., Sharifi, J. (2014). Effect of crude extracts and fractions of *Cuscuta campestris* and two different hosts on peripheral blood mononuclear cells and HIV replication. *International Journal of Biosciences*, **4**(9), 83-89.

11. Behbabani, M., Mohabatkar, H., Soltani, M. (2013). Anti-HIV-1 Activities of aerial parts of *Ocimum basilicum* and its parasite *Cuscuta campestris*. *Antivirals and Antiretrovirals*, **5**(3), 57-61.
12. Lee, M., Chen, C., Wan, L., Koizumi, A., Chang, W., Yang, M., Lin, W., Tsai, F., Lin, M. (2011). Quercetin is increased in heat-processed *Cuscuta campestris* seeds, which enhances the seed's anti-inflammatory and anti-proliferative activities. *Process Biochemistry*, **46**, 2248-2254.
13. Löffler, C., Czygan, F., Proksch, P. (1997). Phenolic constituents as taxonomic markers in the genus *Cuscuta* (Cuscutaceae). *Biochemical Systematics and Ecology*, **25**, 297-303.
14. Ganapaty, S., Ramaiah, M., Yasaswini, K., Kumar, C. (2013). Determination of total phenolic, flavonoid, alkaloidal contents and in vivo screening for hepatoprotective activity of *Cuscuta epithymum* (L.) L whole plant against CCl<sub>4</sub> induced liver damage animal model. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, **5**, 738-742.
15. Biswas, S. K., Chowdhury, A., Das, J., Karmakar, U. K., Raihan, S. Z., Das, A. C., Hannan, M. A., Monsur, M. A., Hassan, M. J., Hossain, M. I., Farhad, M. R. (2012). Phytochemical investigation and chromatographic evaluation with antimicrobial and cytotoxic potentials of *Cuscuta epithymum*. *International Journal of Pharmacology*, **8**(5), 422-427.
16. Jafarian, A., Ghannadi, A., Mohebi, B. (2013). Cytotoxic effects of chloroform and hydroalcoholic extracts of aerial parts of *Cuscuta chinensis* and *Cuscuta epithymum* on Hela, HT29 and MDA-MB-468 tumor cells. *Research in Pharmaceutical Science*, **9**(2), 115-122.
17. Papuc, C., Crivineanu, M., Nicorescu, V., Predescu, C. (2012). Reactive oxygen species scavenging activity and hepatoprotective effects of a polyphenolic extract obtained from *Cuscuta europaea*. *Revista de Chimie*, **9**, 869-873.

18. Hussain, I. (2013). Antimicrobial, antioxidant and minerals evaluation of *Cuscuta europaea* and *Cuscuta reflexa* collected from different hosts and exploring their role as functional attribute. *International Research Journal of Pharmaceutical and Applied Sciences*, **3**(5), 43-49.
19. Stanilova, S. A., Dobрева, Z. G., Slavov, E. S., Miteva, L. D. (2005). C3 binding glycoprotein from *Cuscuta europaea* induced different cytokine profiles from human PBMC compared to other plant and bacterial immunomodulators. *International Immunopharmacology*, **5**, 723-734.
20. Oh, H., Kang, D., Lee, S., Lee, H. (2002). Angiotensin converting enzyme inhibitors from *Cuscuta japonica* Choisy. *Journal of Ethnopharmacology*, **83**, 105-108.
21. Jang, J., Kim, H., Kim, Y., Choi, Y., Kim, B., Shin, H., Choi, B. (2012). Aqueous fraction from *Cuscuta japonica* seed suppresses melanin synthesis through inhibition of the p38 mitogen activated protein kinase signaling pathway in B16F10 cells. *Journal of Ethnopharmacology*, **141**, 338-344.
22. Ye, M., Li, Y., Yan, Y., Liu, H., Ji, X. (2002). Determination of flavonoids in Semen Cuscutae by RP-HPLC. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **28**, 621-628.
23. Sepehr, M., Jameie, S., Hajjafari, B. (2011). The *Cuscuta kotschyana* effects on breast cancer cells line MCF7. *Journal of Medicinal Plants Research*, **5**, 6344-6351.
24. Firoozabadi, A., Zarshenas, M. M., Salehi, A., Jahanbin, S., Mohagheghzadeh, A. (2015). Effectiveness of *Cuscuta planiflora* Ten. and *Nepeta menthoides* Boiss. And Buhse in major depression: A triple-blind randomized controlled trial study. *Journal of Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **20**(2), 94-97.
25. Zekry, S. H., Abo-elmatty, D. M., Zayed, R. A., Radwan, M. M., Elsohly, M. A., Hassanean, H. A., Ahmed, S. A. (2015) . Effect of metabolites isolated from

*Cuscuta pedicellata* on high fat diet-fed rats. *Medicinal Chemistry Research*, **24**, 1964-1973.

26. Ferraz, H., Silva, M., Carvalho, R., Suffredini, B., Kato, E., Arakaki, F., Bacchi, E. (2011). Phytochemical study and evaluation of the antimicrobial activity and cytotoxicity of *Cuscuta racemosa*. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, **21**, 41-46.

27. Sousa, A., Sales, Q., Braz-Filho, R., Oliveira, R. (2012). Lignans and flavonoids isolated from *Cuscuta racemosa* Mart. And Humb (Convolvulaceae) by droplet counter-current chromatography. *Journal of Liquid Chromatography and Related Technologies*, **35**, 2294-2303.

28. Asam, M., Mukhtar, F., Danish, M. (2015). *Cuscuta reflexa* and *Carthamus Oxyacantha*: potent sources of alternative and complementary drug. *SpringerPlus*, **4**(76), 1-6.

29. Paudel, P., Satyal, P., Maharjan, S., Shrestha, N., Setzer, W. N. (2014). Volatile analysis and antimicrobial screening of the parasitic plant *Cuscuta reflexa* Roxb. from Nepal. *Natural Product Research*, **28**(2), 106-110.

30. Islam, R., Rahman, M., Rahman, S. (2015). GC-MS analysis and antibacterial activity of *Cuscuta reflexa* against bacterial pathogens. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, **5**, 399-403.

31. Katiyar, N. S., Rao, N. V., Gangwar, A. K. (2012). Evaluation of anti-inflammatory activity of stem extracts of *Cuscuta reflexa* (Roxb) in rats. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences*, **2**, 1805-1808.

32. Faiyyaz, I., Rajesh, O., Trushal, C., Kapil, G. (2011). In vitro antimicrobial activity of *Cuscuta reflexa* roxb. *International Research Journal of Pharmacy*, **2**(4), 214-216.

33. Balakrishnan, B., Sangameswaran, B., Bhaskar, V. (2010). Effect of metanol extract of *Cuscuta reflexa* aerial parts on hepatotoxicity induced by antitubercular

drugs in rats. *International Journal of Applied Research in Natural Products*, **3**(1), 18-22.

34. Katiyar, N., Singh, A. P., Gangwar, A. K., Rao, N. V. (2015). Evaluation of hepatoprotective activity of stem extracts of *Cuscuta reflexa* Roxb. in rats. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, **7**(6), 231-234.

35. Thomas, S., Shrikumar, S., Velmurugan, C., Ashok, B., (2015). Evaluation of anxiolytic effect of whole plant of "*Cuscuta reflexa*". *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Science*, **4**(8), 1245-1253.

36. Ashwani, K., Sapna, R., Somiya, S. (2012). Recent review on plant molecular biology, phytophysiology, phytochemistry and ethnopharmacology of *Cuscuta reflexa* Roxb. a wonderful parasitic plant. *International Research Journal of Pharmacy*, **3**(7), 30-38.

37. Patel, S., Sharma, V., Chauhan, N. S., Dixit, V. K. (2014). A study on the extracts of *Cuscuta reflexa* Roxb. in treatment of cyclophosphamide induced alopecia. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **22**(7), 1-6.

38. Borole, S. P., Oswal, R. J., Antre, R. V., Kshirsagar, S. S., Bagul, Y. R. (2011). Evaluation of anti-epileptic activity of *Cuscuta reflexa* Roxb. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, **2**(1), 657-663.

39. Udavant, P. B., Satyanarayana, S. V., Upasani, C. D. (2012). In vitro antihelmintic activity of stems of *Cuscuta reflexa*. *International Journal of Bioassays*, **8**(1), 18-19.

40. Kamal, M., Chowdhury, K. A., Islam, A., Rana, M., Chy, A. H., Chy, M. H. (2015). Study of cytotoxic, thrombolytic and antihelmintic activity of stem of *Cuscuta reflexa* Roxb. *European Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences*, **2**(2), 44-56.

41. Dokuparthi, S. K., Banerjee, N., Kumar, A., Singamaneni, V., Giri, A. K., Mukhopadhyay, S. (2014). Phytochemical investigation and evaluation of

- antimutagenic activity of the extract of *Cuscuta reflexa* Roxb. by AMES test. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, **5**(8), 3430-3434.
42. Bais, N., Kakkar, A. (2014). Bioassay-guide phytochemical analysis of active fraction of *Cuscuta reflexa* grown on *Cassia fistula* by LC-MS. *International Journal of Pharmaceutical and Bio Sciences*, **5**(3), 585-592.
43. Shailajan, S., Joshi, H. (2011). Optimized separation and quantification of pharmacologically active markers quercetin, kaempferol,  $\beta$ -sitosterol and lupeol from *Cuscuta reflexa* Roxb. *Journal of Pharmacy Research*, **4**(6), 1851-1853.
44. Chatterjee, D., Sahu, R. (2014). Chemical characterization of the flavonoid constituents of *Cuscuta reflexa*. *UK Journal of Pharmaceutical and Biosciences*, **2**, 13-16.
45. Donnapee, S., Li, J., Yang, X., Ge, A., Donkor, P., Gao, X., Chang, Y. (2014). *Cuscuta chinensis* Lam.: A systematic review on ethnopharmacology, phytochemistry and pharmacology of an important traditional herbal medicine. *Journal of Ethnopharmacology*, **157**, 292-308.
46. Kang, S., Jung, H., Lee, M., Lee, H., Chae, S., Park, Y. (2014). Effect of the semen extract of *Cuscuta chinensis* on inflammatory responses in LPS-stimulated BV-2 microglia. *Chinese Journal of Natural Medicines*, **12**, 573-581.
47. Wang, T., An, J., Chen, X., Deng, Q., Yang, L. (2014) Assessment of *Cuscuta chinensis* seeds' effect on melanogenesis: comparison of water and ethanol fractions in vitro and in vivo. *Journal of Ethnopharmacology*, **154**, 240-248.
48. Yang, L., Chen, Q., Wang, F., Zhang, G. (2011). Antiosteoporotic compounds from seeds of *Cuscuta chinensis*. *Journal of Ethnopharmacology*, **135**, 553-560.
49. Quin, D., She, B., She, Y., Wang, J. (2000). Effects of flavonoids from Semen *Cuscutae* on the reproductive system in male rats. *Asian Journal of Andrology*, **2**, 99-102.

50. Raju, N., Sakthivel, K. M., Kannan, N., Prabhu, V. V., Guruvayoorappan, C. (2015). *Cuscuta chinensis* ameliorates immunosuppression and urotoxic effect of cyclophosphamide by regulating cytokines-GM-CSF and TNF-alpha. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, **176**, 742-757.
51. Sun, S., Guo, L., Ren, Y., Wang, B., Li, R., Qi, Y., Yu, H., Chang, N., Li, M., Peng, H. (2014). Anti-apoptosis effect of polysaccharide isolated from the seeds of *Cuscuta chinensis* Lam on cardiomyocytes in aging rats. *Molecular Biology Reports*, **41**, 6117-6124.
52. Sun, K., Zhao, C., Chen, X., Kim, H., Choi, B., Huang, Y., Park, J. (2013). Ex vivo relaxation effect of *Cuscuta chinensis* extract in rabbit corpus cavernosum. *Asian Journal of Andrology*, **15**, 134-137.
53. Ahmed, H. M., Yeh, J., Tang, Y., Cheng, W. T., Ou, B. (2014). Molecular screening of Chinese medicinal plants for progestogenic and anti-progestogenic activity. *Journal of Biosciences*, **39**(3), 453-461.
54. Pan, S., Wang, X., Duan, W., Yu, Z., Zhang, L., Liu, W. (2015). Preparative isolation and purification of flavonoids from *Cuscuta chinensis* Lam. by High-Speed countercurrent chromatography. *Journal of Liquid Chromatography and Related Technologies*, **37**, 2162-2171.
55. He, X., Yang, W., Ye, M., Wang, Q., Guo, D. (2011). Differentiation of *Cuscuta chinensis* and *Cuscuta australis* by HPLC-DAD-MS analysis and HPLC-UV quantitation. *Planta Medica*, **77**, 1950-1957.
56. Ye, M., Yan, Y., Guo, D. (2005). Characterization of phenolic compounds in the Chinese herbal drug Tu-Si-Zi by liquid chromatography coupled to electrospray ionization mass spectrometry. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, **19**, 1469-1484.
57. Shekarchi, M., Kondori, B., Hajimehdipoor, H., Abdi, L., Naseri, M., Pourfarzib, M., Amin, G. (2014). Finger printing and quantitative analysis of *Cuscuta chinensis*

flavonoid contents from different host by RP-HPLC. *Food and Nutrition Sciences*, **5**, 914-921.

58. Bork, P. M., Schmitz, M. L., Weimann, C., Kist, M., Heinrich, M. (1996). Nahua indian medicinal plants (Mexico): Inhibitory activity on NF-kB as an-inflammatory model and antibacterial effects. *Phytomedicine*, **3**(3), 263-269.

59. Chellat, M., Raguz, L., Riedl, R., (2016). Targeting antibiotic resistance. *Medicinal Chemistry*, **55**, 2-30.

60. Instituto de Biología. "Cuscuta tinctoria Martius- IBUNAM:MEXU:PV978483". UNIBIO: Colecciones Biológicas. 2010-05-27. Universidad Nacional Autónoma de México. Consultada en: 2016-03-29.

61. Kim, S., Um, J., Hong, S., Lee, J. (2011). Anti-Inflammatory activity of hyperoside through the suppression of nuclear factor-kB activation in mouse peritoneal macrophages. *The American Journal of Chinese Medicine*, **39**, 171-181.

62. Kim, Y. S., Jung, D. H., Lee, I., Pyun, B., Kim, J. S. (2016). *Osteomeles schwerinae* extracts inhibits the binding to receptors of advanced glycation end products and TGF- $\beta$ 1 expression in mesangial cells under diabetic conditions. *Phytomedicine*, **23**, 388-397.

63. Hou, J., Liu, Y., Liu, L., Li, X. (2016). Protective effect of hyperoside on cardiac ischemia reperfusion injury through inhibition of ER stress and activation of NRF2 signaling. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, **9**(1), 76-80.

64. Xie, W., Jiang, Z., Wang, J., Zhang, X., Melzig, M. F. (2016). Protective effect of hyperoside against acetaminophen (APAP) induced liver injury through enhancement of APAP clearance. *Chemico-Biological Interactions*, **246**, 11-19.

65. Mustapha, N., Mokdad-Bzéouich, I., Sassi, A., Abed, B., Ghedira, K., Hennebelle, T., Chekir-Ghedira, L. (2015). Immunomodulatory potencies of isolated compounds from *Crataegus azarolus* through their antioxidant activities. *Tumor Biology*, **2015**,1-14.

66. Orbán-Gyapai, O., Raghavan, A., Vasas, A., Forgo, P., Hohmann, J., Shah, Z. A. (2014). Flavonoids isolated from *Rumex aquaticus* exhibit neuroprotective and neurorestorative properties by enhancing neurite outgrowth and synaptophysin. *CNS and Neurological Disorders-Drug Targets*, **13**(8), 1458-1464.
67. Wang, Y., Lin, H., Xiao, C., Xiao, C., Law, W., Hu, J., Ip, T., Wan, D. C. (2015). Using molecular docking screening for identifying hyperoside as an inhibitor of fatty acid binding protein 4 from a natural product database. *Journal of Functional Foods*, **20**, 159-170.
68. Ibarra-Alvarado, C., Rojas, A., Luna, F., Rojas, J. I., Rivero-Cruz, J. F., Rivero-Cruz B. (2009). Vasorelaxant constituents of the leaves of *Prunus serotina* "Capulín". *Revista Latinoamericana de Química*, **37**(2), 164-173.